

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE BROUSSAIS

ANNÉE 1971

N°

17

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HELOU Gilbert

Interne des Hôpitaux de l'Ouest.

Né le 4 Novembre 1942, à Brest-Lambazellec (Nord-Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le

**RELATIONS ENTRE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
ET LE DIABÈTE.**

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE BROUSSAIS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HELOU Gilbert

Interne des Hôpitaux de l'Ouest.

Né le 4 Novembre 1942, à Brest-Lambazellec (Nord-Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le

**RELATIONS ENTRE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
ET LE DIABÈTE.**

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE DE MÉDECINE DE BROSSARD

1901

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉCOLE DE MÉDECINE

1901

UNION GÉNÉRALE

UNION GÉNÉRALE

UNION GÉNÉRALE

UNION GÉNÉRALE



RELATIONS ENTRE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

ET LE DIABÈTE

Président : M. P. WILHELM, professeur.

UNION GÉNÉRALE

UNION GÉNÉRALE

UNION GÉNÉRALE

1901

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MA SOEUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MILLIEZ

Professeur de Clinique médicale

Médecin de l'Hôpital Broussais

Pour le grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'hommage de notre res-
pectueuse gratitude pour
l'enseignement irremplaçable
que nous avons reçu dans son
service.

A Monsieur le Professeur TCHERDAKOFF

Il fut pour nous un maître
d'une grande bienveillance.
Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre profonde gra-
titude pour l'aide qu'il
nous a apportée au cours de
l'élaboration de ce travail.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A NOS MAÎTRES DU CENTRE HOSPITALIER
DE LORIENT

A Monsieur le Docteur AUDRAN
Médecin en Chef de 2e Classe
Médecin Chef de l'Arsenal de Lorient

RELATIONS ENTRE L' HYPERTENSION ARTERIELLE

ET LE DIABÈTE

S o m m a i r e

- Introduction.
 - Rappel sur le Diabète.
 - Rappel sur l'Hypertension artérielle.
 - . Annexes : système Rénine-Angiotensine
 - Aldostérone
 - Amines catéchiques.
 - Matériel et méthode.
 - Discussion.
 - Résultats d'une enquête.
 - Conclusions.
-

INTRODUCTION

Le sujet de la présente thèse nous a été confié par Monsieur le Professeur MILLIEZ, à l'occasion d'une étude menée dans son service sur les relations entre l'hypertension artérielle et la maladie diabétique.

La première étape de ce travail a été l'étude d'un groupe de 726 sujets hospitalisés dans le service pour le bilan d'une hypertension artérielle, chez lesquels on a recherché l'existence d'un diabète ou d'un état prédiabétique.

La seconde est l'étude de 96 malades chez lesquels on a fait de façon systématique une hyperglycémie provoquée et un test de Conn.

L'importance et la grande fréquence des troubles vasculaires et de l'athérosclérose chez les diabétiques sont reconnues depuis longtemps. De nombreuses études leur ont été consacrées.

On connaît moins, encore qu'un certain nombre de recherches sur ce sujet aient été faites, les troubles de la régulation glucidique chez les hypertendus.

Le but de ce travail est donc l'étude de possibles perturbations de la régulation glucidique chez des patients atteints d'hypertension artérielle.

Nous commencerons par un bref rappel sur la maladie diabétique et la maladie hypertensive.

En annexe, nous rappellerons sommairement ce que l'on doit savoir du système Rénine - Angiotensine, de l'Aldostérone et des Amines catéchiques.

L E D I A B É T E

Qu'est cette maladie, dont on s'accorde à reconnaître la grande fréquence et l'augmentation régulière ?

Il faut d'abord en considérer le caractère biochimique, car c'est tout un métabolisme qui se dérègle.

Normalement, l'ingestion de glucides est suivie d'une phase d'hyperglycémie liée au passage des sucres à travers la barrière intestinale. L'organisme va alors stocker les sucres sous forme de glycogène et de tissu adipeux à l'aide de son appareil enzymatique. Il existe donc un appareil glycorégulateur qui permet d'entreposer le sucre excédentaire dans le sang.

1/- Le sucre pénètre dans la cellule à l'aide de l'hexokinase exclusivement ; cette enzyme est bloquée par l'hormone somatotrope dont l'inhibition est levée à son tour par l'insuline.

Lorsque le sucre pénètre dans la cellule, deux transformations peuvent survenir :

- ou il est brûlé si la cellule a besoin d'énergie ;
- ou il est transformé en glycogène et en acides gras si l'organisme est au repos.

Dans sa dégradation, le sucre entre dans le cycle de Krebs, bien connu, qui aboutit à l'acide pyruvique.

2/- Le sucre est également lié aux autres métabolismes.

- Il existe des acides aminés glyco-formateurs qui entrent dans le cycle de Krebs au niveau des acides pyruvique, malique et α -cétoglutarique.

- De même, les acides aminés cétogènes donnent des acides cétoniques qui entrent dans le cycle de Krebs au niveau de l'acide iso-citrique.

- Enfin, les lipides sont catabolisés par la STH qui transforme ceux-ci en triglycérides, puis en acides gras et glycérol.

REGULATION DE CE METABOLISME

Si l'on pratique des prélèvements sanguins après l'ingestion de sucre, on observe une vague d'hyperglycémie ; celle-ci entraîne une réaction de l'organisme qui, par le système vague, va compenser l'hyperglycémie en libérant des substances hypoglycémiantes qui entraîneront au besoin une période d'hypoglycémie.

I- Système hypoglycémique.

Il est simple. Il est représenté par les cellules β des îlots de Langerhans qui sécrètent l'insuline.

Le rôle fondamental de cette hormone est de lever l'inhibition de l'hexokinase par la STH. Ainsi, elle permet l'utilisation du glucose par la cellule en lui permettant d'y pénétrer.

Elle complète son rôle en permettant la fabrication du glycogène hépatique à partir du glucose.

II- Système hyperglycémique.

Il est beaucoup plus complexe, comme si l'organisme ressentait plus la chute de la glycémie que sa montée.

a)- L'hypophyse antérieure : Elle agit par l'intermédiaire de deux hormones :

- La STH, inhibitrice de l'hexokinase ; elle s'oppose à la pénétration du glucose dans la cellule. Elle n'agit que sur le sujet qui a terminé sa croissance.

De plus, elle agirait sur la fabrication du glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans.

- L'ACTH, qui agit en stimulant la sécrétion des 11-oxystéroïdes.

b)- La cortico-surrénale : Les 11-oxystéroïdes inhibent l'entrée du glucose dans la cellule ; en fait, leur rôle essentiel est de favoriser le catabolisme des protéines.

c)- La médullo-surrénale : Elle agit par l'intermédiaire de l'adrénaline qui entraîne une décharge importante de sucre dans le sang.

A l'origine, on a considéré ce processus comme une réaction de défense ne se produisant qu'à l'occasion d'un stress. En fait, les conceptions modernes ont beaucoup nuancé cette manière de voir.

d)- La thyroïde, qui agit sur la glycogénolyse hépatique.

e)- Le pancréas, qui agit par ses cellules β qui sécrètent l'insuline et par ses cellules α qui produisent le glucagon.

Le glucagon a deux actions :

- C'est un antagoniste de l'insuline.
- Il favorise la glycogénolyse hépatique.

Au-dessus de ces actions biochimiques, on trouve une commande nerveuse supérieure.

Une hyperglycémie entraîne une augmentation de sécrétion d'insuline, tandis que l'hypoglycémie met au repos le système de sécrétion de l'insuline et favorise le système hyperglycémiant.

On considère qu'il existe en plus une commande nerveuse, sans que pour encore on ait pu individualiser nettement les centres responsables.

Il est acquis que la protubérance agit sur le X pour entraîner une hyperglycémie, et sur le sympathique qui entraîne une hyperglycémie par l'intermédiaire de la médullo-surrénale.

On pense que dans le diencephale, au niveau du plancher du IIIe ventricule, il existe une autre action. C'est là que se trouvent les centres de la faim et de la satiété. La glycémie aurait là une action directe.

o o

Nous n'entrerons pas dans le détail de la clinique du diabète qui n'est pas notre propos. Nous nous contenterons de rappeler que l'on affirme le diabète sur une glycosurie persistante, quoique variable, et sur une élévation permanente de la glycémie au-dessus d'1 gramme par litre dans les normes actuelles.

o
o o

LESIONS RENALES DANS LE DIABÈTE

HISTORIQUE

Pendant de longs siècles, le diabète dit sucré a été considéré comme une maladie rénale.

Ce n'est qu'en 1875 qu'ARMANNI et EBSTEIN ont décrit une vacuolisation de l'épithélium tubulaire rénal chez les diabétiques. Puis, BOUCHARDAT, en 1883, affirma que, en plus de ces lésions microscopiques, il existait une altération des fonctions rénales.

KIMMELSTIEL et WILSON, en 1936, ont mis en évidence des lésions intercapillaires chez des diabétiques anciens.

Depuis eux et leur description princeps, beaucoup d'études ont été consacrées à la néphropathie diabétique. On peut définir celle-ci, avec MARBLE, comme un ensemble de modifications dans le glomérule et le tubule, associé ou non à une pyélonéphrite aiguë ou chronique. Nous allons brièvement passer en revue l'anatomie pathologique de ces lésions rénales, telles qu'on les connaît actuellement.

I - LESIONS GLOMERULAIRES.

KIMMELSTIEL et WILSON ont fait la description classique de la glomérulosclérose nodulaire intercapillaire que la microscopie électronique a mieux explicitée. On trouve trois lésions essentiellement:

- lésions nodulaires,
- lésions exsudatives,
- lésions diffuses.

A- Lésions nodulaires.

C'est un matériel hyalin sphérique, aisément

visible en microscopie optique. Elle est située dans le mésangium et son diamètre varie de 20 à 100 microns; elle est très bien mise en évidence par la coloration au P.A.S.. En règle générale, on la trouve dans la virole du lobule glomérulaire et un capillaire l'entoure. On ne peut encore élucider pleinement son origine.

B- Lésions exsudatives.

KIMMELSTIEL les a décrites également dans son travail originel. Dès le départ, il souligna leur teneur élevée en lipides.

KOSS complète ce travail par la suite. La lésion prend, elle aussi, très bien le P.A.S., ce qui l'a souvent fait confondre avec la lésion nodulaire. Elle a une forme en goutte et contient des glycoprotéines, des triglycérides du cholestérol et des protéines dont l'hémoglobine.

La localisation de cette lésion est importante, car elle permet de la différencier de la lésion nodulaire. Comme nous l'avons dit, la lésion nodulaire est localisée dans le mésangium, alors que la lésion exsudative se trouve dans la capsule de Bowmann.

Cette lésion n'est pas spéciale au diabète, car on la retrouve au cours de certains syndromes néphrotiques expérimentaux et dans l'artériosclérose.

C- Lésions diffuses.

Décrites par FAHR et LAIPPLY, c'est le microscope électronique qui a permis de les comprendre, grâce à GELLMANN qui a de plus décrit l'épaississement diffus de la membrane basale du glomérule.

La lésion est variable d'un glomérule à l'autre et même à l'intérieur d'un même glomérule. En évoluant, elle peut oblitérer le glomérule sans cependant prendre l'aspect d'une lésion nodulaire.

On doit noter que les auteurs, entre autres KIMMELSTIEL, ne sont pas encore d'accord quant aux critères à fixer pour l'épaississement de la membrane basale.

II- LESIONS TUBULAIRES.

ARMANNI et EBSTEIN ont décrit la vacuolisation du tubule rénal, que l'on a crue spécifique du diabète sucré. Ce sont des dépôts de glycogène dans la partie descendante du tubule proximal. Cette lésion tend à décroître depuis la thérapeutique insulinique. Dès le contrôle de la glycémie, la lésion disparaît.

On observe parfois un épaississement de la membrane basale tubulaire.

III- LESIONS VASCULAIRES.

On trouve deux lésions fondamentales :

- athérosclérose des vaisseaux rénaux,
- néphrosclérose artériolaire.

Ces lésions sont d'apparition plus rapide chez le diabétique que chez le sujet normal. En particulier, la néphrosclérose se présente comme un épaississement hyalin des artérioles afférente et efférente.

IV- PYELONEPHRITE.

Pendant très longtemps, on a mis l'accent sur la plus grande fréquence de cette affection dans la population diabétique, par exemple BALDWIN et ROOT.

En fait, la fréquence de la pyélonéphrite varie d'un auteur à l'autre, et la notion énoncée ci-avant est maintenant mise en doute. Qui plus est, la définition varie d'un auteur à l'autre. RAMOS et ROOT estiment que, sur 1.036 diabétiques examinés, la pyélonéphrite n'a été responsable du décès que dans 1,8 %

des cas, alors qu'à la nécropsie ils ont trouvé 33 % de pyélonéphrites chez les hommes et 40 % chez les femmes. C'est en fait souvent une lésion focale non spécifique.

Avec VELJSGARD, on semble penser que cette affection est plus fréquente chez les diabétiques et les cardiaques. C'est ainsi qu'il trouve 10 % de bactériurie chez les diabétiques mal contrôlés, contre 6 % chez les bien contrôlés. Mais c'est là une proportion non significative. WHITE en a trouvé 28 % chez 478 diabétiques équilibrés depuis 30 ans.

V- PAPILLITE RENALE NECROTIQUE.

C'est une affection fréquente chez les diabétiques. RAMOS en a découvert 11 cas dans 166 autopsies, de 1950 à 1955. De 1960 à 1963, la fréquence a été de 2 % des autopsies.

La pathogénie semble due à un mélange d'ischémie vasculaire et d'endotoxines bactériennes.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle, que l'on nommerait mieux "maladie hypertensive", est une affection d'une fréquence extrême. Elle touche volontiers les sujets jeunes, de quarante ans environ.

Elle est plus fréquente, semble-t-il, chez la femme que chez l'homme où, par contre, son évolution est plus grave.

Il est à peu près certain qu'il existe un facteur héréditaire, mais on ne peut encore dire suivant quel mode elle se transmettrait :

Pour les uns, il y aurait un gène unique et il y aurait deux classes :

- les normotendus,
- les hypertendus.

Pour les autres, il y aurait une série de gènes et tous les intermédiaires entre les chiffres de tension artérielle considérés comme normaux et ceux considérés comme anormaux.

Nous n'envisagerons pas la clinique de la maladie hypertensive, qui n'est pas notre propos, sinon pour dire que c'est le plus souvent un diagnostic de routine ; il existe, il est vrai, des accidents révélateurs, mais qui eux sont liés plutôt à la gravité de l'hypertension artérielle.

Par contre, nous envisagerons plus longuement le bilan d'une hypertension artérielle, en raison des

multiples incidences de cette maladie, et surtout de son retentissement cardio-vasculaire.

AFFIRMER L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Contrairement à ce que l'on dit fréquemment, affirmer cette diagnose n'est pas toujours simple. Quelles limites peut-on mettre entre les chiffres normaux et pathologiques de la tension artérielle ?

Pour notre part, nous adopterons les chiffres proposés par le Professeur MILLIEZ et le Professeur TCHERDAKOFF, et qui sont ceux de l'O.M.S..

La limite supérieure de la normale se fixe à 14,5 cm de mercure, et 9,5 cm de mercure pour la limite inférieure.

Il faut préciser que ces chiffres correspondent à certaines conditions :

- que la prise de la tension se fasse sur un sujet au repos depuis 10 à 15 minutes ;
- qu'il existe en général une petite hypotension orthostatique ;
- que les chiffres soient retrouvés à plusieurs reprises, dans les mêmes conditions, supérieurs à la normale.

BILAN GENERAL

Nous le rappellerons de façon sommaire, mais nous pensons qu'il est indispensable de rappeler quelques notions.

1)- Retentissement encéphalique.

Nous nous bornerons à rappeler un examen fondamental, qui est le miroir de l'état des vaisseaux cérébraux et même de la circulation en général : le fond d'oeil.

On peut décrire 4 stades évolutifs :

- Stade I : Reflet cuivré et rétrécissements localisés ou diffus des artères rétiniennes.

- Stade II : Mêmes signes qu'au stade I, mais en plus signe du croisement : les veines dilatées sont écrasées par les artères rigides lorsqu'elles les croisent.

- Stade III : Mêmes anomalies qu'au stade II, mais en plus il existe des hémorragies et des exsudats.

- Stade IV : Mêmes anomalies qu'au stade III, mais il y a en plus un oedème qui surélève la papille.

Il importe également de prendre la tension artérielle rétinienne, qui, en principe, est égale à la moitié de la tension artérielle diastolique.

2)- Retentissement cardiaque.

Il y a lieu de rechercher une insuffisance ventriculaire gauche, tant par la clinique que par un électrocardiogramme.

3)- Retentissement rénal.

On ne peut se borner à un banal dosage de l'urée sanguine.

Il faut compléter par une épreuve de clearance glomérulaire (coefficient de Van Slyke, par exemple) et une épreuve tubulaire (l'étude de l'élimination de la PSP, par exemple). On doit doser la protéinurie, si elle existe, sur 24 heures.

On peut être amené à faire un compte d'Addis, qui n'a qu'une valeur étiologique.

Pour ce qui est de notre propos, nous ferions

en plus glycémie, glycosurie, hyperglycémie provoquée et test de Conn ; une partie de ces examens n'étant évidemment pas encore de routine.

Ce rapide bilan fait, on pourra alors classer l'hypertension artérielle.

CLASSIFICATION DES HYPERTENSIONS ARTERIELLES

A)- HTA incipiens :

Chiffres tensionnels peu élevés, sans aucun retentissement viscéral ou fonctionnel.

B)- HTA bénigne :

Les signes fonctionnels sont mineurs ; on découvre une petite note d'insuffisance ventriculaire gauche insipiens.

Le fond d'oeil est au stade I ou II.

C)- HTA sévère :

Les signes fonctionnels sont majorés ; on a déjà parfois la notion d'accidents cardiaques ou encéphaliques.

Le fond d'oeil est au stade III ; la fonction rénale est perturbée.

D)- HTA maligne :

La tension artérielle est élevée, stable ; la déchéance rénale est très importante ; le fond d'oeil est du stade IV.

Il existe un aspect particulier de nécrose fibrinoïde des petites artères rénales.

E)- HTA de la grossesse :

Nous énumérerons simplement :

a- HTA gravidique pure de la première grossesse.

b- HTA gravidique récidivante.

c- Grossesse chez la femme ayant une HTA permanente.

ETIOLOGIES DES HYPERTENSIONS ARTERIELLES

Actuellement, on fait le diagnostic de pratiquement 40 % des HTA.

Le bilan étiologique est complexe.

Nous énumérerons succinctement les différentes causes.

A)- Rein.

Nous ne parlerons pas de la physiopathologie de l'hypertension artérielle, mise en oeuvre par GOLDBLATT, nous réservant de parler ailleurs du système rénine-angiotensine.

a)- Glomérulonéphrite :

C'est en principe un diagnostic aisé ; mais très souvent l'anamnèse en sera difficile. Nous insisterons plus sur le syndrome de Kimmelstiel-Wilson qui détermine une HTA par l'intermédiaire du diabète. Son diagnostic peut être très difficile, car à ce stade le diabète peut être tout à fait latent.

Seule l'hyperglycémie provoquée peut montrer le trouble du métabolisme glucidique.

Si l'on faisait une ponction-biopsie rénale, on trouverait les lésions glomérulaires du syndrome.

Le fond d'oeil, de son côté, pourrait être de type diabétique.

b)- Pyélonéphrites chroniques :

Elles sont d'une extrême fréquence, et, ici, le diabète peut jouer un grand rôle en tant que facteur d'infections rénales. On retrouve :

1- Malformations rénales congénitales avec, en particulier, l'aplasie rénale, l'hydronéphrose congénitale, le reflux vésiculo-urétéral, etc...

2- Lithiase rénale.

3- Grossesse.

4- Diabète.

5- Hypokaliémie.

c)- Tuberculose rénale :

L'HTA n'y est pas très classique, mais elle n'est pas rare.

d)- Lésions de l'artère rénale.

Elles sont de connaissance récente et on les retrouve dans 10 à 15 % des hypertensions.

Elles représentent une HTA de type Goldblatt.

On a signalé à leur sujet :

- le souffle systolique para-ombilical ;
- en radiologie, la trop belle image ou l'image retardée ; avec une différence de taille des deux reins à l'urogramme. L'image la plus évocatrice est celle du rein exclu.

- l'utilité du néphrogramme isotopique qui montre une baisse de l'élimination du côté du rein lésé ;

- le test de Howard qui montrerait du côté lésé une baisse de l'élimination de l'eau et du sodium ;

- la perfusion d'angiotensine qui, chez un sujet à angiotensinémie élevée, montrerait une sensibilité moindre.

En fait, c'est l'artériographie qui montre 4 types de lésions :

a- Sténoses, qui sont les plus fréquentes.

b- Thrombose.

c- Maladie fibro-musculaire.

d- Anévrismes.

B)- Surrénales.

a)- Phéochromocytome.

De type hypertensif classique.

Il peut s'accompagner d'un diabète modéré.

Deux examens de base permettent son diagnostic :

- Tests frénateurs à la régitine ou stimulateur à l'histamine.

- Le dosage des catécholamines urinaires qui est le reflet de la sécrétion des amines hypertensives.

C'est une cause de grande originalité, quoique rare, que nous reverrons plus longuement dans le cours de cet exposé.

b)- Syndrome de Conn, ou hyperaldostéronisme primaire.

C'est une tumeur sécrétant un taux anormalement élevé d'aldostérone.

On trouve des modifications biologiques particulières dues à l'excès d'aldostérone :

- Kaliémie $< 3 \text{ mEq/l.}$
- Alcalose avec élévation de la R.A..
- Hypocalcémie.

Ce syndrome nous intéresse au premier chef, ainsi que nous le verrons par la suite, étant donné les relations de l'aldostérone avec le métabolisme glucidique.

Nous n'envisagerons que l'hyperaldostéronisme primaire qui se distinguerait par son taux de rénine circulante qui serait nul.

c)- Maladie de Cushing :

L'hypertension artérielle n'est qu'un épiphénomène.

C)- Causes rares.

- a)- Périartérite noueuse.
- b)- Coarctation de l'aorte.
- D)- Hypertension artérielle essentielle.

Ce qui reste quand on a éliminé tout ce qui précède...

°
° °

Nous allons maintenant passer en revue brièvement trois substances ou groupes de substances dont l'importance est maintenant considérée comme essentielle dans la maladie hypertensive :

- le système Rénine-Angiotensine,
- l'aldostérone,
- les amines catéchiques.

I)- RENINE-ANGIOTENSINE.

La Rénine est une α_2 -globuline sécrétée dans la corticale du rein par l'appareil juxta-glomérulaire et les cellules de la macula densa. Elle est dépourvue de propriétés vaso-pressives.

Les cellules juxta-glomérulaires font partie de la paroi de l'artère glomérulaire afférente, puis du pôle glomérulaire ; elles possèdent des granulations dont la densité est fonction de l'activité sécrétoire.

La macula densa est formée par les cellules du tube contourné distal, au niveau des artères glomérulaires.

laïres afférente et efférente.

On ne connaît pas encore le stimulus électif de la sécrétion de rénine. Est-ce la pression moyenne de l'artère rénale ? Est-ce la concentration en sodium de l'urine du tube distal ? Ainsi on pense que, dans l'hypertension artérielle par sténose de l'artère rénale, la diminution de la pression moyenne dans l'artère rénale entraîne une hypersécrétion de rénine. On a noté, chez les hypertendus, une densité de granulations supérieure à la normale.

L'action de la rénine est enzymatique. Elle permet la production d'angiotensine, que l'on appelle angiotensine I, à partir de l'angiotensinogène qui est une γ_2 -globuline d'origine hépatique.

Une nouvelle enzyme transforme l'angiotensine I, qui est un décapeptide, en angiotensine II, qui est la seule forme active.

Elle est inactivée par des angiotensinases circulantes.

C'est le vaso-constricteur le plus puissant connu, puisque son action est environ 10 fois celle de l'adrénaline.

Le système rénine-angiotensine a certainement un grand rôle dans l'existence de l'hypertension artérielle. En effet, en injectant des anticorps anti-rénine, on fait disparaître l'HTA ; ou encore l'anastomose de l'uretère dans la veine porte abolit l'HTA, l'angiotensine étant détruite par les angiotensinases.

A noter également que l'angiotensine II entraîne la sécrétion de l'insuline et que ces deux mécanismes sont donc liés, ce qui est important dans le cadre de notre étude.

On doit noter, cependant, aussi séduisants que puissent être ces faits, que l'activité rénine plasmatique est inconstante et transitoire. La sécrétion

de rénine peut se normaliser très rapidement.

Et surtout, il n'y a pas de parallélisme entre le taux de rénine plasmatique et le degré de l'hypertension artérielle. Peut-être est-ce dû à une diminution du taux d'angiotensinases ; à une modification de la réactivité vasculaire à l'angiotensine en fonction du bilan sodé ; ou encore à la fonction antihypertensive rénale. On ne sait.

Toujours est-il que ce système rénine-angiotensine explique fort bien certaines hypertensions, et que, dans d'autres, même sévères, le taux de rénine plasmatique s'est trouvé normal.

II)- ALDOSTERONE. *****

L'hypersécrétion primitive d'aldostérone constitue le syndrome de Conn.

Le mécanisme d'action n'est pas encore clairement élucidé.

L'aldostérone n'a sans doute pas d'action directe, ainsi qu'en témoigne l'absence d'hypertension artérielle dans le cadre des hyperaldostéronismes secondaires, tels qu'on les rencontre au cours des cirrhoses, par exemple.

On sait qu'elle entraîne une hyperkaliurie et, par voie de conséquence, une hypokaliémie.

On pense que par feed-back l'excès d'aldostérone abaisse la sécrétion de rénine, ce qui explique l'activité rénine plasmatique basse ou nulle que l'on découvre au cours des dosages.

Il est à peu près certain que l'angiotensine est un stimulant direct et électif de la sécrétion d'aldostérone.

III)- CATECHOLAMINES. *****

On englobe sous ce nom l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine, sécrétées par la médullo-surrénale. On y intègre également tous les composés ayant un noyau catéchol et une chaîne à radical aminé.

On a tout lieu de penser, actuellement, que la noradrénaline est l'intermédiaire entre l'adrénaline et la dopamine.

Soulignons que de nombreuses substances entraînent la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline ; mais surtout que l'angiotensine II a cette action, comme l'ont montré RENSON et CESSION, ainsi que l'insuline.

Les amines catéchiques ont pour propriété, à doses élevées, d'entraîner une vaso-constriction généralisée avec élévation des pressions systolique et diastolique ; à doses moyennes, il y a une élévation modérée de la pression artérielle systolique, la diastolique demeurant le plus souvent inchangée. La noradrénaline a pour particularité d'être toujours vaso-constrictrice ; l'adrénaline, à dose faible, pouvant être vaso-dilatatrice.

Elles ont également une action métabolique. Elles peuvent entraîner une hyperglycémie de mobilisation à partir du glycogène hépatique, avec accroissement de la consommation d'O₂, comme l'a montré GOLDENBERG dès 1949.

On voit donc tout l'intérêt de ces substances dans le cadre des phéochromocytomes en particulier, mais aussi en général.

TOURNADE et CHABROL ont écrit : "L'hypotension stimule à la fois la sécrétion adrénalinique et la vaso-constriction ; l'hypertension inhibe l'une et l'autre".

LOUBATIERES, de son côté, a montré en 1965, en expérimentant sur le chien, que les amines catéchiques détruisaient les cellules bêta de Langerhans et rendaient les animaux diabétiques.

N.B.- Nous n'avons pas jugé indispensable de parler des récepteurs α et β adrénergiques qui ne sont pas utiles, à notre avis, pour la compréhension de ce travail sommaire.

ETUDE D'UNE POPULATION
DE 726 HYPERTENDUS ARTERIELS

Après ces rapides rappels, sans doute trop, longs, nous allons étudier une population de 726 hypertendus artériels chez lesquels ont été recherchés des troubles de la glycorégulation.

o o

ECHANTILLONNAGE - METHODES

Ainsi que nous venons de la dire, nous prenons comme base de notre étude le travail mené dans le Service du Professeur MILLIEZ, avec la collaboration du Professeur TCHERDAKOFF.

Ce travail a porté sur un groupe de 726 malades hospitalisés pour un bilan d'hypertension artérielle. Tous ont eu une glycémie et une recherche de glycosurie de routine.

Certains patients ont subi en plus, soit une hyperglycémie provoquée, soit un test de Conn.

Ces recherches étaient destinées à une approche plus fine des troubles de la glycorégulation chez des hypertendus artériels.

o
o o

METHODES

A)- Hyperglycémie provoquée.

La recherche a été faite par voie orale.

A jeun, le patient reçoit une seule prise de 50 grammes de glucose.

Pendant 2 heures 30, à la suite de cette prise, on fait un dosage de la glycémie toutes les 30 minutes.

Les résultats ont été considérés en fonction du standard habituel.

B)- Test de Conn.

La modalité varie un peu en fonction du poids du patient.

On administre à deux reprises 50 milligrammes d'acétate d'hydrocortisone aux sujets pesant moins de 72 kilos.

Chez les sujets pesant plus de 72 kilos, on donne 62,5 mg.

2 heures après l'administration d'hydrocortisone, le sujet reçoit 1,75 gramme de glucose par kilo de poids, soit à 8 heures.

A 9 et 10 heures, on dose la glycémie.

C)- Il est bien évident qu'un bilan complet de l'hypertension artérielle est pratiqué.

Clearances de l'urée ou de la créatinine, électrocardiogramme, fond d'oeil, tension de l'artère centrale de la rétine permettent d'apprécier le retentissement viscéral.

L'enquête étiologique est menée autant que le légitime l'état du patient.

Les examens sont alors :

- ionogrammes sanguin et urinaire,
- compte d'Addis,

- uroculture,
- dosage des catécholamines urinaires,
- cystographie rétrograde.

Si l'urée sanguine est inférieure à 1 gramme par litre, on complète par une urographie ; si la clearance de l'urée est supérieure à 40 millilitres par minute, on fait une artériographie rénale.

o o

R E S U L T A T S *****

I- CRITÈRES DES TROUBLES DE LA GLYCOREGULATION.

Voici quels sont les critères qu'a retenus le Professeur TCHERDAKOFF pour poser le diagnostic de trouble de la glycorégulation chez les 726 hypertendus hospitalisés :

- a- Diabète connu avant l'hospitalisation.
- b- Glycémie supérieure à 1,60 gramme à la première heure et à 1,20 gramme à la 2e heure au cours de l'hyperglycémie provoquée.
- c- Glycémie à jeun supérieure à 1,20 gramme à deux reprises.
- d- Glycémie supérieure à 1,60 gramme à la première heure et à 1,40 gramme à la 2e heure lors du test de Conn.

En fonction de ces critères, on a pu considérer 55 malades sur les 726, comme ayant un trouble de la glycorégulation. La proportion s'établit à 7,50 % des cas.

Les résultats obtenus dans le service du Professeur MILLIEZ sont regroupés dans le tableau suivant, publié en 1968 dans les Acquisitions Médicales Récentes, à la suite des Journées Médicales Annuelles de l'Hôpital Broussais.

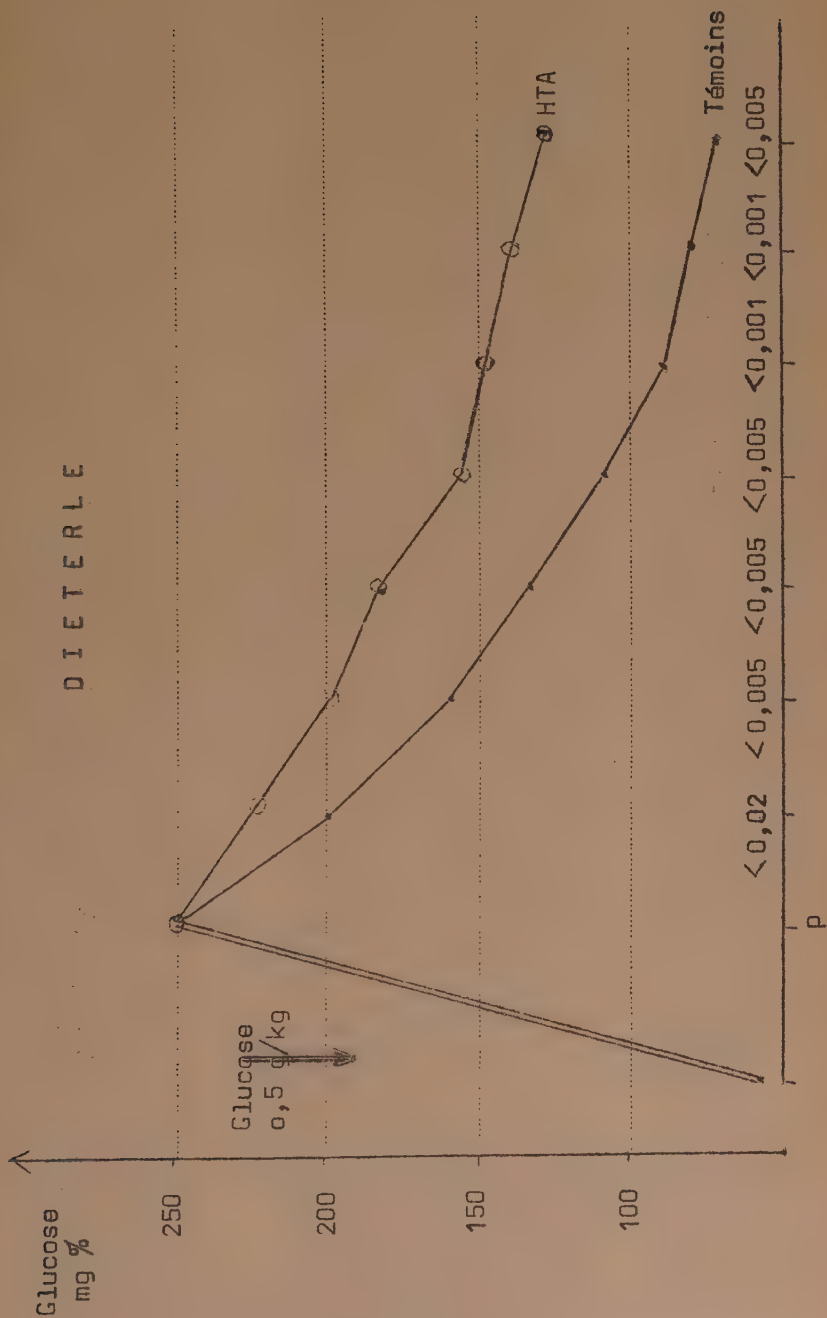
Diabètes connus	17
<u>H GP</u> $G_1 > 1,60 \text{ g/l}$ $G_2 > 1,20 \text{ g/l}$	27
<u>Test de Conn</u> $G_1 > 1,60 \text{ g/l}$ $G_2 > 1,40 \text{ g/l}$	9
<u>Glycémie à jeun</u> 2 fois $> 1,20 \text{ g/l}$	2
	55

Suivant les cas, dans une population générale, on estime la fréquence du diabète entre 1,39 % et 1,78 % des sujets testés. Il faut préciser qu'il n'y a pas encore de standard net et que chaque auteur fixe volontiers le sien pour affirmer le diagnostic de diabète.

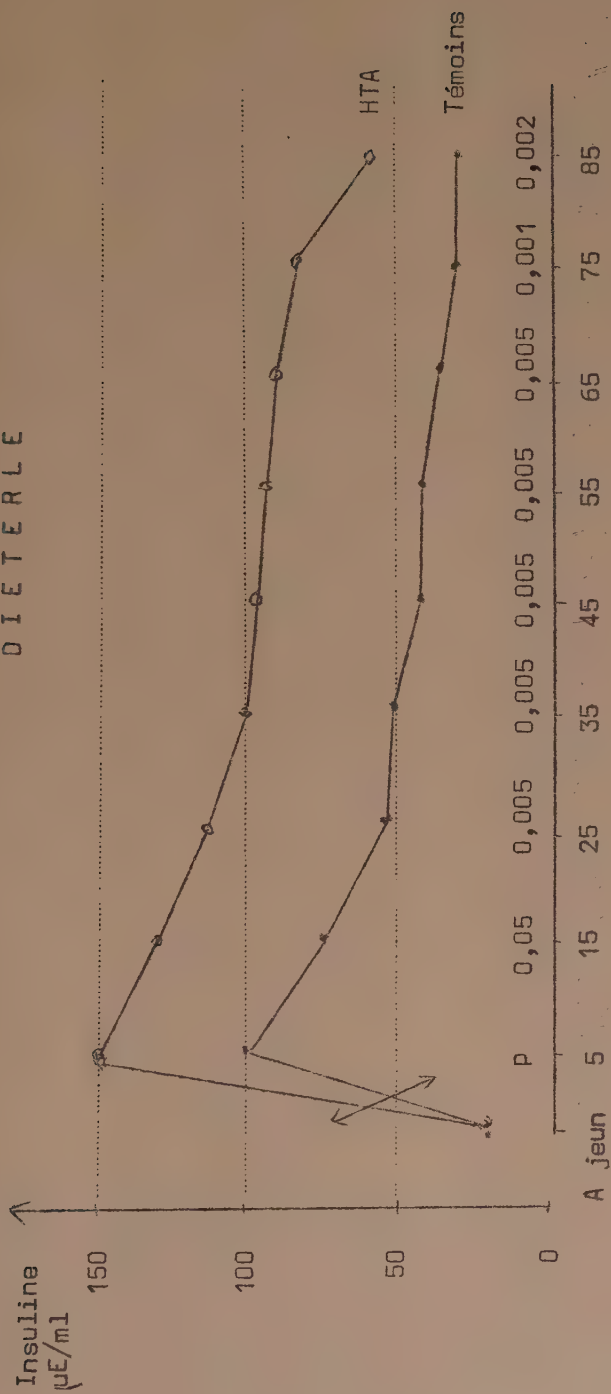
BRANDT a fait une vaste enquête portant sur 69.000 personnes ; les critères utilisés sont très semblables à ceux du Professeur TCHERDAKOFF. Pour BRANDT, la fréquence est de 1,52 %, ce qui d'un point de vue statistique est très proche de l'étude qui nous sert de base, car le P est inférieur à 0,001.

HIRATA a testé 37.043 personnes à Kyushu ; il a considéré le groupe dont l'âge dépassait 40 ans, soit 12.228 personnes. Il a trouvé 1.519 hypertension artérielles et en a testé 873 au point de vue tolérance aux glucides. Sur cet ensemble, 237 ont été soumis à un test de tolérance aux hydrates de carbone et en a considéré 34 % comme diabétiques.

DIETERIE



DIETETERLE



COURBES D'HYPÉRGLYCÉMIE PROVOQUÉE
ET D'INSULINÉMIE CHEZ DES HYPERTENDUS

DIETERLE a fait des tests de charge glucidique chez des sujets sains et des sujets hypertendus chez lesquels il n'avait pas de raison de penser à un diabète. Il a couplé cette recherche avec un dosage de l'insuline circulante. Nous donnons les courbes qu'il a obtenues, car elles montrent de façon nette la perturbation de la fonction glucidique chez l'hypertendu.

DJURIC a conduit sa recherche en sens inverse, car il a étudié l'hypertension chez des diabétiques connus. Ses critères sont assez lâches, car sont considérées comme HTA les hypertensions systoliques supérieures à 150 mm de mercure sans autre précision. Sa statistique porte sur 532 malades connus comme diabétiques. Il a constaté l'existence d'une hypertension chez 193 d'entre eux, ce qui donne une proportion de 36,2 %, qui est le pourcentage le plus élevé des statistiques que nous avons consultées.

BASTENIE constate, dans sa statistique, sans donner ses critères diagnostiques, qu'il existait une prédominance de l'adiposité et des femmes, puisque, sur 1.154 diabètes, il trouve les 2/3 de sexe féminin dont 52 % d'adipeuses. Et sur ce groupe, il trouve 24 % d'HTA.

SCONBY a fait une étude portant sur 304 diabètes. Il considère, lui aussi, que l'HTA est la complication cardio-vasculaire la plus fréquente, puisqu'il trouve une proportion de 15 % d'HTA.

PELL et d'ALONSO, chez DUPONT DE NEMOURS, ont trouvé 662 diabètes dont 615 hommes et 97 femmes. Ils précisent qu'ils pratiquent une recherche de glycosurie systématique tous les ans. Si elle est positive, ils font une hyperglycémie provoquée. Ils considèrent qu'il existe une HTA si, à deux examens successifs au repos, la tension systolique est à 150, et la diastolique à 94 : ce sont les critères courants.

Dans leur série, particulièrement fouillée, on trouve 36,4 % d'HTA chez les diabétiques, donc une

proportion semblable à celle de DJURIC, et 24,6 % chez les témoins. Ils retrouvent la même proportion chez les femmes, puisque 36,9 % d'entre elles sont hypertendues, contre 23,9 % dans le groupe témoin.

FREEDMAN a étudié 1.100 diabétiques pendant un an. Il ne définit pas l'HTA, mais fait jouer comme critère correctif la circonférence du bras. Il a fait un groupe de tous les diabétiques présentant une pression diastolique de 100 mm de mercure ou plus après correction par le facteur mentionné auparavant. Il n'a conservé que ceux n'ayant aucune étiologie spécifique. Il trouve, dans ces conditions, une proportion de 13,1 % d'hypertensions artérielles chez les diabétiques contre 8,1 % dans un groupe témoin. Nous donnons également les courbes qu'il a tracées en fonction du sexe et de l'âge.

PLANCHU, sans définir les critères de l'HTA, a trouvé 190 cas d'HTA dans une série de 1.061 diabétiques, ce qui donne une proportion de 17,9 %.

Monsieur TCHOBROUTSKY a abordé le problème de l'hypertension artérielle chez le diabétique en s'appuyant sur les travaux de BELL, de GOLDENBERG et de PELL.

Citant BELL, que nous n'avons pu consulter, il écrit que cet auteur, "sur 2.520 nécropsies de diabétiques, a montré que le diabète entraînait des lésions des artérioles terminales juxta-glomérulaires, alors que les lésions banales de l'HTA siègent surtout au niveau des petites artères et des artérioles avant les artérioles terminales". Pour BELL toujours, 30 % des diabétiques non hypertendus ont une hyalino-se des artérioles juxta-glomérulaires". Il y aurait coexistence entre l'hypertension artérielle et le diabète, et des lésions artériolaires, les glomérules étant normaux.

Pour TCHOBROUTSKY, "on peut affirmer que des diabètes sucrés patents, asymptomatiques ou latents, peuvent être responsables de lésions artériolaires

intra-rénales, caractéristiques mais non pathognomoniques, qui peuvent entraîner une hypertension artérielle en l'absence de toute lésion glomérulaire. Si le diabète est méconnu ou inapparent, l'hypertension est apparemment essentielle".

FRIES a étudié un groupe de 78 patients présentant une protéinurie, chez lesquels la ponction-biopsie rénale a toujours répondu : néphro-angiosclérose. La biologie a montré 29 diabètes latents dans ce groupe, alors qu'il n'y avait ni glycosurie, ni hyperglycémie.

Il s'est basé sur 3 critères pour affirmer le diabète latent :

- Hyperglycémie anormale ;
- Test au Tolbutamide sans flèche d'hypoglycémie atteignant 40 % ;
- Dosage d'insuline avec flèche élevée et retardée.

La fréquence du diabète se trouve donc à 36 %.

FRIES résume ses résultats dans quelques tableaux :

- Sexe : 20 hommes
9 femmes
- Age : < 30 ans : 6 (femmes)
30-40 ans : 12
> 40 ans : 11

- Poids :

N < : 4	110-120 % : 6	
N-110% : 9	120-130 % : 1	>130%: 8

Il est intéressant de noter que 13 de ces 29 sujets avaient un poids normal.

On peut regrouper les circonstances d'apparition dans ce tableau :

Protéinurie isolée	13
HTA	5
Néphropathie gravidique	4
Angine banale	5
Cystite	2

Dans ces 5 cas, ce sont des signes d'hypertension artérielle qui ont permis la découverte du diabète.

En fait, sur les 29 sujets, 18 présentaient une hypertension artérielle.

Par la suite, on a vu apparaître 5 hypertensions artérielles importantes et 2 diabètes avec lésions histologiques manifestes.

II- ÂGE.

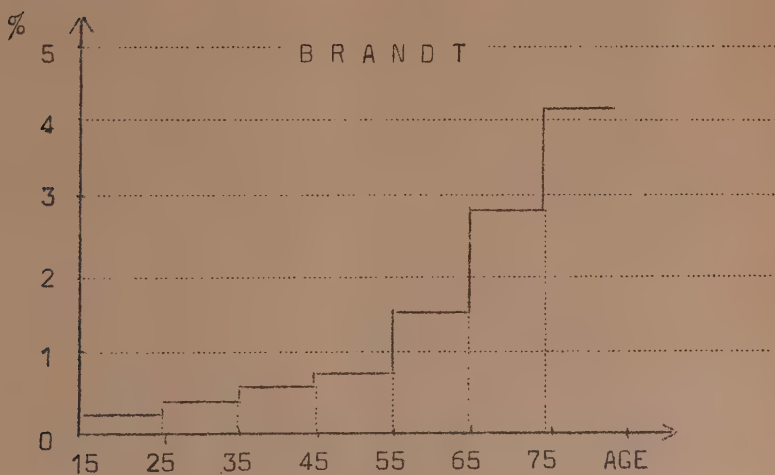
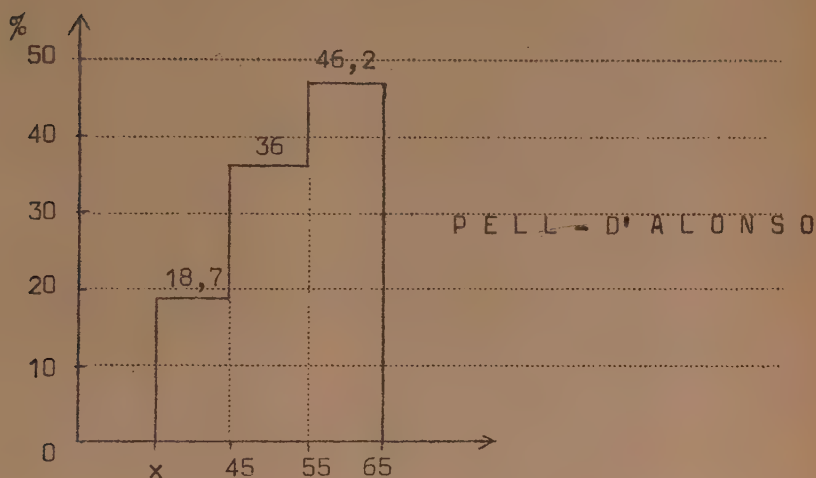
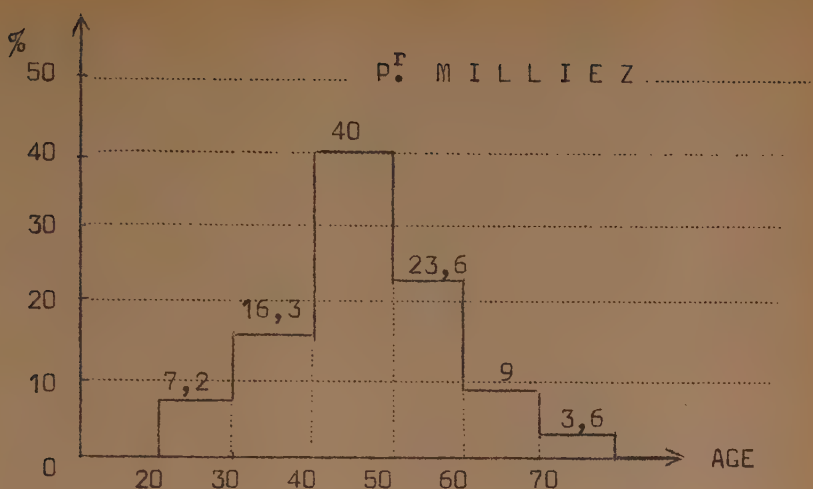
Le tableau ci-contre montre la répartition des hypertendus artériels présentant un trouble de la glycorégulation en fonction de leur âge.

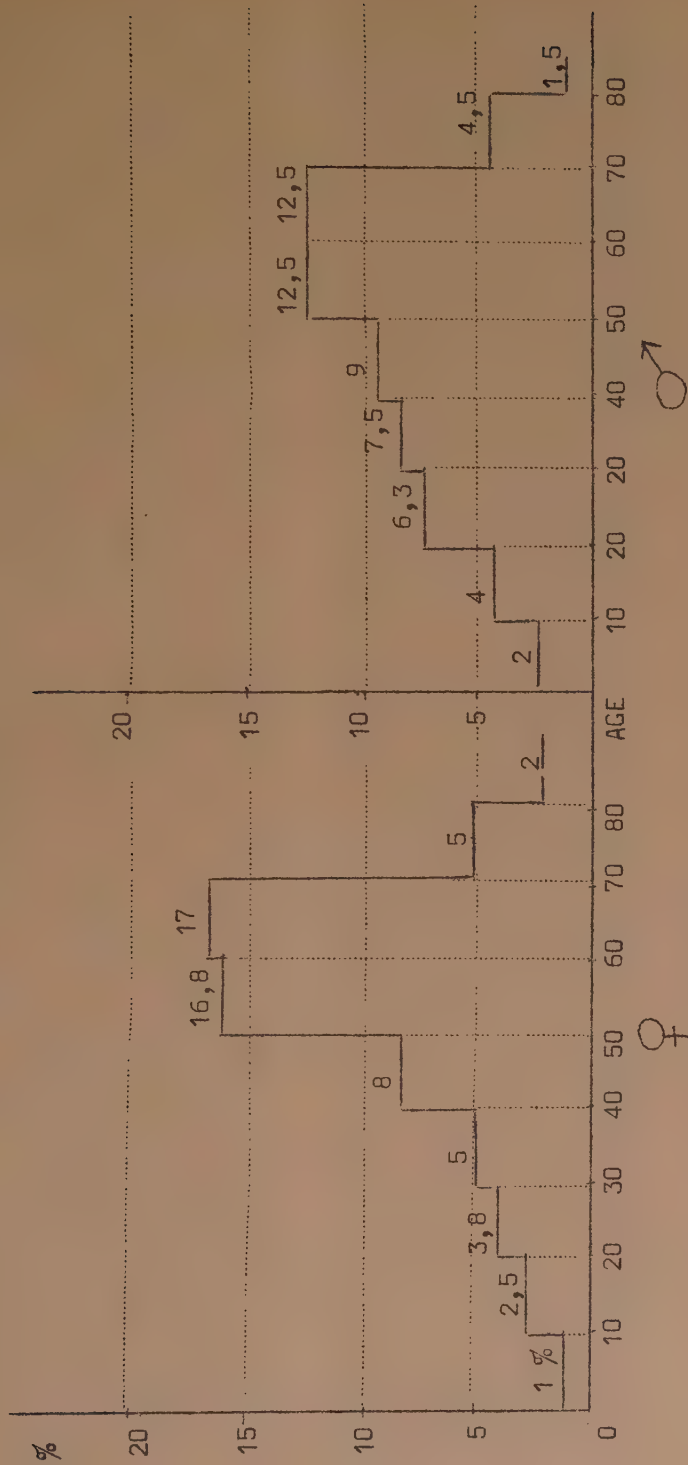
Comme on peut le voir, le maximum de fréquence est situé entre 40 et 50 ans, puisque le pourcentage est de 40 pour cent.

Au-dessus de 60 ans, on ne trouve plus que 12,6 %.

BRANDT, dans sa courbe d'âge, trouve des résultats totalement différents, puisque, pour lui, la fréquence du diabète augmente régulièrement avec l'âge.

HIRATA, dans l'échantillonnage mentionné, a 230 sujets âgés de 40 à 45 ans dont 6 % sont diabétiques, 290 âgés de 45 à 50 ans avec 11 % de diabétiques ; et de 50 à 55 ans, il trouve 9 % de diabètes,





FREEDMAN

pour 310 personnes.

Les résultats de ces deux auteurs sont donc en contradiction absolue avec ceux de notre série ; cela répond sans doute aux conditions d'échantillonnage totalement différentes.

PELL et d'ALUNSO ont fait la même recherche. Dans leur statistique, eux aussi admettent une augmentation régulière du nombre de diabétiques dans le cadre de l'hypertension artérielle en fonction de l'âge. Eux aussi ont des chiffres maximum (46,2 %) dans la tranche de 54 à 64 ans. Ils ne disposent pas de chiffres après 65 ans, car l'âge de la retraite est fixé à ce niveau chez DUPONT DE NEMOURS.

La série de DJURIC est beaucoup moins bien analysée. Mais lui aussi affirme que l'hypertension artérielle est découverte chez des femmes diabétiques obèses ayant dépassé 40 ans.

L'étude de FREEDMAN, faite en fonction du sexe, donne les résultats que l'on peut voir sur les deux courbes ci-contre.

Sans autres commentaires, PLANCHU déclare que, dans sa série d'hypertendus diabétiques (190 malades), l'HTA se manifeste surtout au-dessus de 40 ans et que le maximum de fréquence se trouve autour de la soixantaine. L'apparition serait un peu plus tardive chez la femme que chez l'homme.

Il obtient la courbe suivante, qui est donc fort différente de celle du Professeur MILLIEZ, dans laquelle le maximum d'âge d'apparition est nettement plus bas.

III- CARACTERES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE. CARACTERES DU DIABETE.

a)- Découverte du diabète et de l'hypertension.

Dans la série du Professeur MILLIEZ, 38 fois le diabète a été une découverte systématique au cours du bilan de l'hypertension artérielle et ce sur les 55 cas rapportés.

La durée des découvertes des différentes affections entre l'hospitalisation est rapportée dans ce tableau.

	D I A B E T E						
	Durée	?	Hospita- lisation	< 1 an	1 à 5 ans	6 à 10 ans	> 10 ans
HTA	?		1		1		
	< 1 an	1	8	1			1
	1 à 5		9		4	1	
	6 à 10		6	2	2	2	
	> 10		14		1	1	1

17 diabètes étaient connus au moment de l'hospitalisation. Ils se décomposent ainsi :

- 4 diabètes découverts avant l'HTA,
- 6 HTA découverts avant le diabète,
- 5 HTA et diabète découverts en même temps,
- 2 dates de découverte inconnues.

Les publications donnant les dates d'apparition respective de chacune des maladies sont exceptionnelles.

DJURIC, regroupant ses 59,3 % de femmes diabétiques hypertendues et ses 40,7 % d'hommes, trouve : 13,9 % d'apparition dans les six derniers mois, 69,3 % d'apparition entre 6 mois et 10 ans, 6 % entre 10 et 15 ans, et 10,8 % au-dessus de 15 ans. Comme on le voit, 83,2 % de ses hypertendus avaient un diabète évoluant depuis moins de 10 ans. Il faut noter que sa Clinique n'hospitalisait que des diabètes graves ou compliqués.

Lorsque l'hypertension artérielle a une évolution prolongée, il ne paraît pas que l'apparition du diabète soit particulièrement fréquente ; "l'hypertension n'est pas connue depuis plus longtemps lorsque le diabète est connu de longue date".

b)- Gravité du diabète et de l'hypertension.

La gravité de chaque affection a été calculée par un système de points.

On peut tracer le tableau suivant qui regroupe la gravité respective de chaque maladie.

	D I A B E T E					TOTAUX HTA
	?	Léger Méconnu	Modéré	Sévère		
HTA	?		16	1	1	18
	Bénigne	2	25		2	29
	Sévère		5			5
	Très sévère ou maligne		2	1		3
TOTAUX DIABETE		2	48	2	3	

Il ne semble pas possible d'établir de relation

entre la gravité du diabète et celle de l'hypertension artérielle. En effet, des hypertensions artérielles bénignes, sévères ou malignes, peuvent se rencontrer dans des diabètes méconnus ou légers. Inversement, des diabètes sévères peuvent s'accompagner d'hypertensions bénignes.

c)- Hérédité de l'hypertension artérielle ;
hérédité du diabète.

L'hérédité, ou le facteur familial, est invoquée dans l'une comme dans l'autre affection.

Malheureusement, si des études ont été menées pour chaque maladie séparément, nul n'a pratiqué, à notre connaissance, d'étude comparative des deux séries, hormis dans notre statistique.

Les résultats que nous donnons sont cependant sujets à caution, n'ayant été obtenus que par l'interrogatoire :

- 11 malades sur 53 avaient une hérédité diabétique, soit 20,8 %.
- 21 malades sur 54 avaient une hérédité hypertensive, soit 38,8 %.

Dans 48 cas, soit 90,6 %, il n'existe pas de rapport entre l'hérédité diabétique et l'hérédité hypertensive.

Dans 5 cas seulement, soit 9,4 % des malades, on a retrouvé à la fois une hérédité diabétique et une hérédité hypertensive.

Il est remarquable que tous avaient une hérédité hypertensive chez plus d'un de leurs collatéraux. L'ensemble de l'enquête peut se regrouper dans le tableau suivant :

	D I A B E T E							
	?	0	1 Grand- parent	1 Parent	1 Frère	1 Enfant	1 > de même côté	1 > des 2 côtés
HTA	?	1						
	0	1 26	1	3	0	1	1	40
	1 grand- parent	1						
	1 parent	7						
	1 frère	2						
	1 enfant	0						
	> 1 de même côté	4	1	2	1			
	> 1 des 2 côtés	2		1				

IV- ÉTIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

L'enquête étiologique systématique a été faite pour chaque cas d'hypertension artérielle.

Toutes les étiologies classiques ont pratiquement été retrouvées.

Il faut noter que, chez 6 sujets, on n'a pu faire de bilan complet, soit à cause de l'âge, soit à cause d'une insuffisance rénale.

De même, chez 26 sujets, le bilan s'est avéré négatif et l'hypertension artérielle a été considérée comme essentielle.

- L'hyperaldostéronisme primaire, dont nous avons souligné l'importance, n'a pu être mis en évidence. En effet, le taux de rénine plasmatique a été recherché chez 21 malades :

- . 13 avaient un taux normal,
- . 8 " un taux supérieur à la normale.

10 d'entre eux avaient une anomalie biologique pouvant faire évoquer le syndrome de Conn. Aucun ne répondait, après des investigations poussées, à la définition de l'affection.

Voici le tableau des étiologies retrouvées chez les patients :

Dossiers incomplets	6
HTA essentielle	26
Sténose artère rénale fonctionnelle	5
Sténose artère rénale non fonctionnelle	2
Anévrysme artère rénale	1
Maladie fibro-musculaire	2
Amputation pôle rénal (infarctus)	1
Pyélonéphrite chronique (Ana. path.)	1
Pyélonéphrite chronique (sans Ana. path.)	1
Reflux vésico-urétéral	1
Glomérulo-sclérose diabétique (Ana. path.)	4
Glomérulo-sclérose diabétique (sans Ana. path.)	1
Phéochromocytome sûr	2
Phéochromocytome non prouvé	2
Syndrome de Conn	0

= Phéochromocytome :

On peut remarquer d'emblée qu'il existe 4 phéochromocytomes dans cette série.

Deux d'entre eux avaient un taux de catécholamines urinaires supérieur à la normale ; tous deux ont subi l'ablation de leur tumeur chromaffine et l'on a pu constater la disparition des troubles de la glycoréglulation.

Les deux autres avaient une histoire clinique

très évocatrice de phéochromocytome, mais les investigations n'ont pu être poussées.

Signalons également que trois autres patients avaient un taux de catécholamines élevé au premier examen ; mais les dosages ultérieurs, ainsi que le bilan ont fait éliminer le phéochromocytome.

= Sténose de l'artère rénale :

7 malades de la statistique du Professeur MILLIEZ présentaient une sténose de l'artère rénale, dont 5 étaient suffisamment importantes pour modifier l'irrigation rénale.

Ces malades se répartissent ainsi :

- 2 sténoses non fonctionnelles,
- 2 maladies fibro-musculaires de l'artère rénale,
- 1 anévrisme,
- 1 amputation d'un pôle rénal (infarctus ?).

Chez ces 6 malades, la sténose était de type athéromateux. En effet, l'artériographie rénale montrait des sténoses siégeant à la partie initiale de l'artère rénale, courtes et régulières. Dans un cas, il n'a pas été possible de trancher.

Les 7 patients avaient une athéromatose aortique radiologiquement visible.

Cette proportion est supérieure à celle que l'on trouve en général chez les hypertendus explorés. On est en droit de se demander si ce mécanisme n'entre pas en jeu dans la genèse de l'association hypertension artérielle - diabète.

Cependant, chez ces 7 malades, tous ayant eu un dosage de l'activité rénine plasmatique, seuls 3 avaient un taux supérieur à la normale. En dehors de l'action de l'angiotensine II sur la libération d'insuline, y aurait-il un autre processus ? BEUVE-MERY, dans son étude portant sur 43 cas d'hypertension

artérielle par sténose de l'artère rénale, ne trouve que 3 diabètes. Un seul patient fut opéré et l'on trouva une sténose athéromateuse. Il pense que c'est le diabète qui a entraîné cette lésion et que c'est elle qui entraîne le diabète ; mais que l'intervention n'empêche pas l'évolution du diabète.

= Syndrome de Kimmelstiel-Wilson :

Il a été retrouvé 4 fois avec certitude par contrôle anatomo-pathologique. Chez un malade, il était vraisemblable en raison d'une protéinurie. Nous avons donc là une proportion de 9 %, eu égard à l'échantillonnage.

Nous retrouvons donc ici la notion classique de glomérulosclérose intercapillaire chez les diabétiques.

Signalons par ailleurs qu'un sujet présentait un syndrome évocateur que l'histologie a récusé ; 13 malades avaient une protéinurie significative et 6 autres une hématurie significative. Mais il n'a pas été fait de ponction-biopsie rénale.

= Pyélonéphrite chronique :

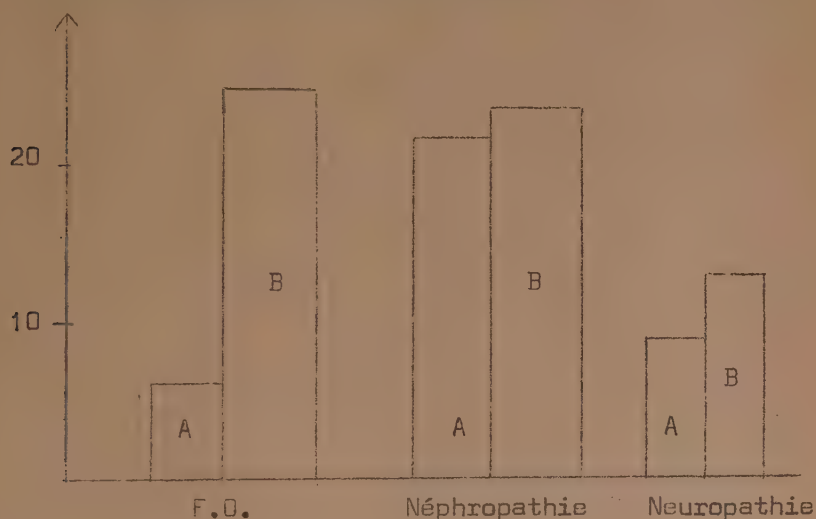
On a retrouvé, alors qu'il n'y avait pas de leucocyturie, une pyélonéphrite chronique à l'anatomo-pathologie.

Deux patients, dont un ayant un reflux vésico-urétéral, avaient une pyélonéphrite chronique, pour lesquels nous n'avons pas l'anatomo-pathologie.

Enfin, cinq patients avaient une leucocyturie significative.

En annexe, nous mentionnerons également le travail de PLANCHU qui traite de 800 cas d'angiopathie diabétique hospitalisés dans le Service de diabétologie de l'Hôtel-Dieu de Lyon. Les résultats ne s'appliquent à notre étude qu'à travers la maladie diabétique, mais les tableaux publiés par l'auteur nous concernent. Là encore, les problèmes de méthode ne sont pas envisagés.

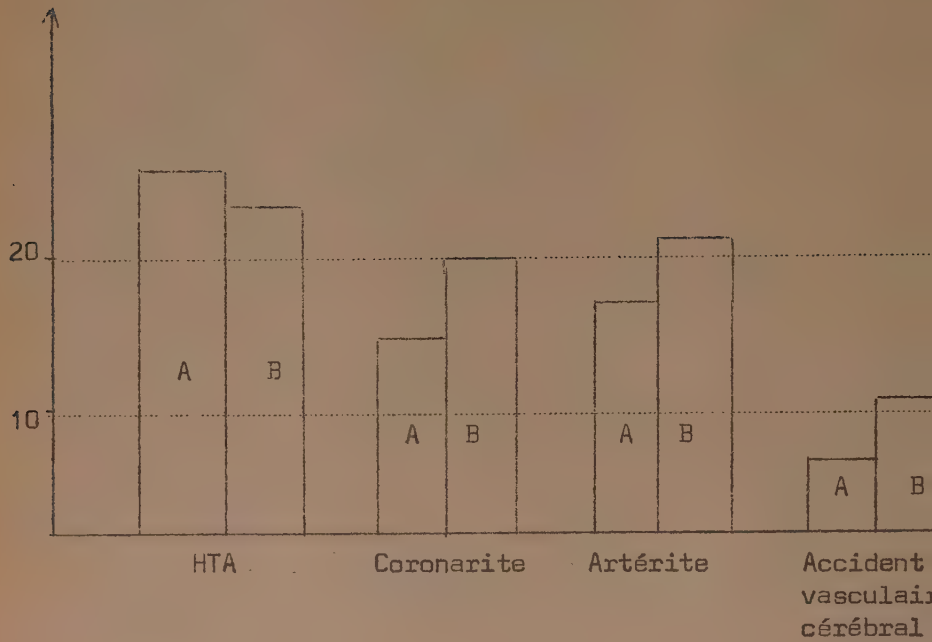
Il nous semble cependant intéressant de reproduire ces courbes qu'il a pu tracer.



Cette première courbe concerne la micro-angiopathie, A étant les atteintes inférieures à 5 ans, B celles supérieures à 5 ans.

Pour la macro-angiopathie, la courbe est celle-ci (Cf. p. 52).

On voit donc quelles sont la fréquence et la précocité de l'hypertension artérielle chez les diabétiques de M. PLANCHU.



De la même façon, il trouve une extrême fréquence d'HTA chez les diabétiques obèses.

Nous reproduisons également, car nous les trouvons instructifs, les tableaux de PLANCHU donnant le pourcentage de complications vasculaires, la répartition par sexe, et la répartition des polyatteintes .

COMPLICATIONS VASCULAIRES

Micro-
angiopathies

	DIABETE GRAS (I) 475	DIABETE MAIGRE (II) 255
Néphropathies	143 - 29,8 %	50 - 19,8 %
Neuropathies	50 - 10,2 %	31 - 10 %
F.O. diabétiques	120 - 25,6 %	40 - 18,2 %
HTA	135 - 29,3 %	26 - 12,15 %
Coronarite	111 - 23 %	31 - 12,7 %
Artériopathies	128 - 27 %	30 - 14,1 %
Gangrènes	46 - 9,3 %	9 - 3,8 %
Acc. vasc. céréb.	71 - 15 %	16 - 7,15 %
F.O. vasc.	73 - 19,75%	33 - 13,05 %
Complications vasc.	75,3 %	62,6 %
Pas de complications vasculaires	24,7 %	37,4 %

Comme on peut le voir, l'hypertension artérielle entre dans une proportion majeure des complications du diabète, ou de ses signes d'accompagnement avec des chiffres de 29,3 % ou de 12,15 % suivant les types de maladie.

En fonction du sexe, il retrouve 20,9 % d'HTA dans le cas du Diabète I et 6,30 % dans le Diabète II, chez l'homme. Chez la femme, 37,7 % d'HTA dans le diabète I, 18 % dans le diabète II.

Donc, moins d'hypertensions artérielles chez l'homme que chez la femme, mais les proportions sont cependant très élevées.

Enfin, en schématisant à l'extrême, voici une partie du tableau qu'obtient PLANCHU en associant les atteintes vasculaires :

Polyatteintes vasculaires	HOMMES		FEMMES	
	Db I	Db II	Db I	Db II
	281	82	212	173
Rein - HTA	12,8 %	10,9 %	1,5 %	2,8 %
Rein - F.O. vas- culaire	13,9 %	7,3 %	15 %	5,2 %

On voit que c'est essentiellement chez l'homme que l'on trouve à la fois atteinte rénale et hypertension artérielle.

FREQUENCE DE LA MALADIE DIABÉTIQUE
DANS UNE POPULATION

La recherche de la fréquence de la maladie diabétique dans une population donnée pose deux problèmes :

- 1/- Le dépistage du diabète ;
- 2/- Les critères sur lesquels on affirmera le diabète.

Dans la série du Professeur MILLIEZ, il n'y a eu aucune idée a priori. Chez ces 726 malades, il s'est agi d'une enquête rétrospective. Tous les patients ont eu systématiquement une :

- recherche de glycosurie,
- une glycémie classique à jeun.

Dans la plupart des cas, mais non toujours, si l'un de ces tests se révélait anormal, il était pratiqué une vérification.

Dans d'autres cas, on a été amené à faire une hyperglycémie provoquée par la technique habituelle, c'est-à-dire détermination de la glycémie à jeun, puis administration de 50 grammes de glucose per os. Ensuite, détermination de la glycémie de 30 en 30 minutes jusqu'au retour au chiffre normal.

Ces cas où une HGP a été faite ont été ceux où l'on connaissait :

- a/- une hérédité diabétique certaine ;

- b/- lorsque le poids de naissance des enfants était supérieur à 4 kg,
- c/- lorsque le malade était artérioscléreux avant l'âge habituel de la maladie,
- d/- enfin lorsque les malades étaient obèses.

Il est certain que cette méthode de dépistage à l'aveugle est loin d'être dépourvue d'inconvénients. Comme le soulignent les auteurs, ils sont certainement passés à côté de nombreux diabètes et leur pourcentage de diabétiques dans une population d'hypertendus est vraisemblablement inférieur à la réalité.

Cependant, dans les grandes enquêtes épidémiologiques de détection du diabète, les méthodes ne sont pas non plus sans critiques.

C'est ainsi que BRANDT, en 1964, a dépisté une population de 69.000 personnes en pratiquant une simple recherche de glycosurie. HIRATA, à Kyushu, a testé 873 personnes en pratiquant une recherche de glycosurie et un dosage de la glycémie post-prandiale. HIRATA souligne d'ailleurs que la simple recherche de glycosurie est insuffisante et que même en combinant le dosage du sucre sanguin et du sucre urinaire, il passe sans doute à côté d'un certain nombre de diabètes.

On peut donc affirmer que toutes les statistiques pèchent par défaut et il n'est pas plus aisé de connaître la proportion exacte de diabètes, tant dans une population générale supposée normale que dans une population d'hypertendus. Il est bien évident que, d'un point de vue matériel, il est impossible de faire, dans une vaste population, soit une hyperglycémie provoquée, soit un test de Conn systématiques.

Dans le service du Professeur MILLIEZ, d'ailleurs, on a pratiqué un test de Conn systématique chez 100 malades atteints d'HTA, quelle que soit leur histoire clinique. Malheureusement, ces résultats ne sont pas encore à notre disposition.

I/- CRITÈRES DU DIABÈTE. *****

La disparité relative entre les séries tient en partie au fait que chaque auteur a ses critères pour poser le diagnostic de diabète. Ainsi que nous l'avons écrit au début de ce travail, les normes sont très variables. Le Professeur MILLIEZ a pris, dans sa série personnelle, les critères de Conn pour l'hyperglycémie provoquée et le test de Conn.

- Dans deux cas, les patients n'ont eu que des glycémies à jeun deux fois supérieures à 1,20 g. Le Professeur MILLIEZ et ses collaborateurs se sont autorisés de la publication de NILSSON, qui estime qu'il y a un rapport entre la glycémie à jeun et l'hyperglycémie provoquée. De plus, TRETHEM a montré que lorsque la glycémie à jeun est située entre 1 gramme et 1,20 gramme, les hyperglycémies provoquées sont perturbées dans une proportion de 90 % ; si la glycémie à jeun est à deux occasions supérieure à 1,20 gramme, le diabète ne fait aucun doute.

- HIRATA, dans sa recherche du diabète à Kyushu, utilise des critères nettement plus stricts : la glycémie doit être supérieure à 1,40 gramme 2 et 3 heures après l'ingestion de 100 grammes d'hydrates de carbone. On peut remarquer que ses hyperglycémies provoquées sont "forcées", en ce sens qu'il fait prendre 100 grammes d'hydrates de carbone, alors que le Professeur MILLIEZ n'en donne que 50. On peut également souligner que CONN lui-même, dans un article de 1965, considère que HIRATA fixe son barème trop haut pour affirmer le diabète.

- Nous avons déjà énoncé ces chiffres au début de ce travail, mais il apparaît à l'évidence, nous semble-t-il, qu'il est fort malaisé de comparer les résultats d'une série à ceux d'une autre. Il faudrait pour cela fixer un standard utilisé par tous les auteurs.

Comme base de leur étude, le Professeur

MILLIEZ et ses collaborateurs ont pris, d'une part les chiffres de CONN et, d'autre part, le travail de BRANDT, car cette étude portait sur une population nombreuse de 69.000 personnes. En effet, si l'on série la population en trois groupes, comme l'a fait cet auteur :

- Diabète connu,
- Diabète sûr,
- Diabète possible,

et sur l'on procède à la sommation des groupes, on parvient à un résultat comparable à ceux obtenus par le Professeur MILLIEZ. Le pourcentage final obtenu par BRANDT se trouve d'ailleurs dans les mêmes limites que ceux des autres enquêtes.

<u>Auteurs</u>	<u>Pourcentages</u>
BRANDT	1,52 %
WALKER KENRIDGE	1,39 %
JORDE	1,77 %

II/- AGE.

Les Professeurs MILLIEZ et TCHERDAKOFF estiment que la répartition d'âge différente entre leur série propre et les autres grandes enquêtes portant sur une population générale tient au fait que leurs malades représentent une catégorie sélectionnée. En effet, tous ces patients ont été hospitalisés pour une cause déterminée et la recherche d'un diabète n'a été faite qu'en fonction de cette cause d'hospitalisation.

III/- FREQUENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE CHEZ LES DIABETIQUES.

Un certain nombre d'auteurs se sont livrés à cette étude.

Nous avons regroupé, au début de cette étude, quelques-uns de ces travaux. Beaucoup n'ont pas été retenus en raison de l'imprécision des résultats ou des critères diagnostiques trop peu nets qui ont présidé à leur élaboration. Nous nous bornerons à énumérer ces études.

FREEDMAN, en 1958, trouve 17,8 % d'hypertendus dans une population de 1.100 diabétiques. Il remarque à cette occasion que l'apparition d'une HTA est proportionnelle à l'âge des malades. Dans son travail, il cite une étude de HAMILTON, datant de 1954, consacrée à l'étiologie de l'hypertension artérielle dans le cadre d'une population non sélectionnée : quand la variable "âge des malades" est négligée, il existe une différence de fréquence significative entre le groupe général et le groupe diabétique. Par contre, si l'on fait intervenir le facteur âge, la différence ne présente d'intérêt que dans le groupe supérieur ou égal à 70 ans, ce qui, il faut le remarquer, introduit une certaine caducité, d'une part en raison de l'insuffisance numérique naturelle de ce groupe, d'autre part en raison de l'augmentation relative tant du diabète que de l'hypertension artérielle à ces âges.

MUNRO, en Ecosse, en 1949, s'est livré à l'étude du recrutement d'une Clinique Endocrinologique. Ses résultats montrent une élévation moyenne de la pression systolique plus accentuée chez un groupe de femmes diabétiques âgées de 30 ans et plus, par rapport à un groupe témoin de femmes de même âge non diabétiques. Par contre, chez des hommes âgés de moins de 50 ans, il ne peut mettre en évidence de différence significative.

PELL et D'ALONZO, chez 96.000 employés de Dupont de Nemours, ont découvert 15,8 % d'hypertension artérielle chez les sujets diabétiques, contre 10,8 % chez les sujets dits normaux. Ceci ne montre pas une différence significative. Les auteurs soulignent qu'il s'agit d'une population active, d'où sont rejetés les diabètes patents, ce qui, bien sûr,

entache la statistique vis-à-vis d'une population hospitalière sélectionnée.

Dans l'ensemble, on peut dire que ces études ne permettent aucune conclusion nette.

Il n'en est pas de même si l'on envisage le problème dans l'autre sens.

IV/- FRÉQUENCE DU DIABÈTE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE. *****

O'HARE, dès 1920, soulignait que de nombreux diabétiques étaient en puissance de devenir hypertendus. C'est ainsi que, si l'on se reporte au tableau du début de cette étude, on remarque que : même si les dernières séries peuvent paraître un peu fortes, nous notons que tous ces auteurs s'accordent à reconnaître que le diabète est nettement plus fréquent chez les hypertendus que dans une population réputée normale.

De même, OSTRANDER, en 1965, examine 8.000 habitants d'une agglomération en comprenant 9.000. Il trouve, lui aussi, un rapport entre l'hypertension et l'hyperglycémie provoquée qui n'a pas été faite de façon systématique. A son avis, de nombreux sujets atteints d'une maladie cardio-vasculaire sont des diabétiques latents.

PELL et D'ALONZO pensaient un peu la même chose en 1963, car ils insistaient particulièrement sur l'incidence coronarienne de cette affection.

NILSSON va même plus loin : à son avis, il existe un rapport direct entre les chiffres tensionnels et la glycémie pendant une HGP. Cette étude a été très controversée, car les critères n'en sont pas très clairement explicites, d'une part, et, d'autre part, elle porte sur un nombre restreint de malades.

Le seul auteur ayant obtenu des résultats discordants est TIBBLIN, cité par le Professeur MILLIEZ et le Professeur TCHERDAKOFF, qui ne trouve aucune différence significative entre les glycémies de sujets normotendus et de sujets hypertendus d'une population générale d'hommes nés en 1913.

Il est donc net, hormis l'étude de TIBBLIN qui est la seule divergente, que le sentiment de tous les auteurs est que la fréquence du diabète est plus élevée dans une population d'hypertendus que dans une population normotendue.

La plupart se sont donc attachés à rechercher quelle relation pouvait exister entre l'hypertension et le diabète. En effet, cette augmentation, que pour notre part nous considérons comme significative, de la simultanéité des deux maladies, ne peut être regardée comme une simple coïncidence.

Et là, il faut bien le dire, nous nous aventurons sur un terrain mouvant où fleurissent les hypothèses.

Nous allons donc maintenant passer en revue les conceptions des auteurs sur la relation Diabète - Hypertension artérielle.

HYPOTHÈSES CONCERNANT LA RELATION HYPERTENSION - DIABÈTE

I - THÉORIE MÉCANIQUE. *****

Nous dénommons ainsi ce groupe de théories.

Pour certains auteurs, il ne s'agirait que d'une relation de cause à effet, sans qu'interviennent d'autres facteurs.

- C'est ainsi que FISHBEY, dans "Hypertension and Nephritis", explique l'apparition de l'hypertension chez les diabétiques par la perte de l'élasticité de l'aorte et des gros troncs artériels due à l'artériosclérose diabétique si fréquente.

Dans d'autres cas, le diabète se complique-rait d'hypertension artérielle à l'occasion d'une néphropathie diabétique ou par l'entretien d'une pyélonéphrite. On sait, en effet, la grande fréquence de l'atteinte rénale infectieuse dans l'évolution de la maladie.

- HIRATA, pour sa part, pense que l'opinion générale est que la plupart des hypertensions artérielles ne sont que des complications, secondaires à une glomérulosclérose de Kimmelstiel-Wilson. Lui et ses collaborateurs n'envisagent pas d'autres possibilités, bien que leur travail porte sur un grand nombre de cas.

- Il est cependant suivi dans cette conception par LENDRUM qui, de son côté, tend à faire de l'hyper-

tension artérielle diabétique une maladie du collagène.

- CIBA, cité par le Professeur TCHERDAKOFF, considère que l'hypertension artérielle doit être regardée comme un des indices cliniques du diabète imminent, mais il ne fournit pas d'hypothèse étiopathogénique pour étayer sa thèse.

Il est incontestable que toutes ces hypothèses ont une base certaine, ne serait-ce que d'un point de vue anatomo-pathologique.

Mais avec de nombreux autres auteurs, nous pensons qu'elles ne peuvent, à elles seules, expliquer tout et que le phénomène est plus complexe.

Avec le Professeur MILLIEZ, nous considérerons donc trois hypothèses, qui résument l'ensemble des faits observés par les différents auteurs.

1 - L'hypertension artérielle et le diabète sont liés par un facteur héréditaire commun ou répondent à un même mécanisme physio-pathologique.

2 - L'hypertension artérielle est la conséquence du diabète.

3 - Le diabète est la conséquence de l'hypertension artérielle.

Ce sont ces trois hypothèses que nous allons examiner.

II - A/-, DIABÈTE ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE LIÉS PAR UN FACTEUR HÉRÉDITAIRE OU UN MÊME MÉCANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE. *****

La base de cette hypothèse est que le diabète et l'hypertension artérielle ont une origine commune.

Selon le Professeur MILLIEZ, cette éventualité peut se rencontrer dans quatre cas :

- 1)- Existence d'un facteur héréditaire commun aux deux maladies.
- 2)- Coexistence diabète - phéochromocytome.
- 3)- Coexistence du diabète et d'une sténose de l'artère rénale.
- 4)- Coexistence du diabète et d'un hyperaldostéronisme primaire.

- 1er CAS -

Dans la série des Professeurs MILLIEZ et TCHERDAKOFF, on trouve une hérédité diabétique 11 fois pour 53 malades chez lesquels l'anamnèse a été possible ; ce qui donne une proportion de 20,8 % des cas.

Ils notent également que l'on retrouve une hérédité hypertensive chez 21 malades sur 54, soit une proportion de 38,8 %.

Le plus souvent, il n'y a pas de rapport entre l'hérédité diabétique et l'hérédité hypertensive. 5 fois seulement sur 53 malades, on découvre à la fois une hérédité diabétique et une hérédité hypertensive. Cela ne fait que 9,4 % des cas, donc une proportion modeste. Cette proportion de 20,8 % des cas est assez semblable aux données de la littérature, qui sont d'ailleurs assez minces.

BRANDT, dans sa détection en Suède, trouve une proportion de 23 % ; le groupe témoin ne donne, lui, que 5,4 %.

MUNRO, en 1949, publiant les résultats d'investigations d'une Clinique endocrinologique écossaise, trouve 23,2 % et, dans le groupe témoin, 5,3 %.

Nous voyons donc que nous restons dans les mê-

mes limites.

La plupart des études concluent qu'il existe un caractère héréditaire incontestable dans le cadre de l'hypertension artérielle dite essentielle.

Le Professeur MILLIEZ, dans sa série d'une population d'hypertendus diabétiques, donc chez des malades hospitaliers sélectionnés, pense trouver une proportion moindre d'hérédité d'hypertension artérielle essentielle que chez les hypertendus essentiels non diabétiques. Ne trouvant que 5 cas où l'on peut mettre en évidence à la fois une hérédité diabétique et une hérédité hypertensive, il arrive à la conclusion que, dans son étude, il ne voit pas d'éléments en faveur d'un facteur héréditaire commun aux deux affections. Il s'agit, en effet, d'une proportion non significative eu égard à l'ampleur de l'échantillonnage.

Cette hypothèse, à son avis, ne peut donc être corroborée par son étude, d'autant que les hérédités mises en évidence simplement par l'interrogatoire du malade sont très sujettes à caution.

Nous n'avons pas retrouvé, dans la masse de la littérature que nous avons consultée, d'autres études qui puissent, soit étayer, soit infirmer cette hypothèse, les auteurs ne recherchant jamais simultanément une notion d'hérédité, soit de l'une, soit de l'autre affection.

- 2ème CAS -

On sait qu'il est très fréquent de trouver des troubles de la glycorégulation dans les phéochromocytomes. On chiffre ces perturbations aux trois-quarts des cas, mais il faut bien avouer que les phéochromocytomes ne sont guère fréquents.

Dès 1949, GOLDENBERG avait montré que les catécholamines provoquaient une hyperglycémie par mobili-

sation du glycogène hépatique avec un accroissement de la consommation d'oxygène. En effet, au niveau du foie elles favorisent la transformation de la phosphorylase inactive en phosphoglucose active, qui contrôle la glycogénolyse.

On a proposé également comme origine de l'hyperglycémie des anomalies du métabolisme glucidique secondaires à une augmentation de la libération des acides gras par les catécholamines. Cette hypothèse n'est pas étayée très solidement.

La dernière suggestion est celle de PORTE et WILLIAMS : l'accroissement du taux des catécholamines circulantes entraînerait un blocage de la libération de l'insuline. C'est, actuellement, cette théorie qui a le plus de faveur.

Quoi qu'il en soit, l'accroissement du taux des catécholamines est un facteur commun au diabète et à l'hypertension artérielle et explique l'apparition de l'une comme de l'autre affection.

Dans leur série de diabétiques hypertendus, les Professeurs MILLIEZ et TCHERDAKOFF trouvent une proportion de phéochromocytomes quatre fois supérieure à celle d'une population d'hypertendus simples.

En effet, ils ont 4 % de phéochromocytomes certains ou vraisemblables dans leur série, contre 1 % dans une population que l'on peut considérer comme générale.

Il est tentant de penser que le diabète est en rapport avec la tumeur chromaffine : en effet, après exérèse de la tumeur, le diabète disparaît pratiquement toujours. Il faut noter cependant que CREMER ne note aucune modification, avant et après exérèse de la tumeur chromaffine, de l'insulino-sécrétion par le glucagon. Il en conclut que le taux de l'insulinémie n'est pas modifié de façon significative

par le phéochromocytome.

On doit reconnaître que, dans ce domaine, nous sommes encore en pleine mouvance et que seules des études ultérieures systématiques permettront de débroussailler ce problème plein d'intérêt.

En faveur du rôle de l'angiotensine, on peut remarquer qu'en 1967, MINTZ a montré que l'angiotensine II inhibe la sécrétion de l'insuline comme le feraient les catécholamines.

Les Professeurs MILLIEZ et TCHERDAKOFF suggèrent que l'on pourrait invoquer cette origine dans le cas de diabètes avec hypertension artérielle où l'on trouve une sténose de l'artère rénale. Il y aurait hyperproduction d'angiotensine II qui entraînerait à la fois une hypertension artérielle et un trouble de la régulation glucidique. Ceci aurait l'avantage de donner une explication uniciste de l'association des deux maladies.

Cependant, si 7 des 55 malades avaient une sténose de l'artère rénale, 2 une maladie fibromusculaire, 1 un anévrisme de l'artère rénale et 1 un infarctus rénal - ce qui donne une proportion élevée de lésions de l'artère rénale, même pour une population d'hypertendus -, 3 seulement de ces malades avaient une activité rénine périphérique supérieure à la normale.

BLOCH, qui ne rapporte qu'un cas, envisage cependant cette étiologie, et WILLIAMS la considère comme la plus recevable.

Lorsque le taux de rénine plasmatique est élevé chez les malades ayant une lésion de l'artère rénale, on peut penser que ce mécanisme est cause du diabète.

SHAPIRO trouve une fréquence notablement née de troubles de la glycorégulation chez les hypertendus présentant une lésion de l'artère rénale. Mais

il explique l'apparition de l'HTA comme une conséquence d'une athérosclérose de l'artère rénale due au diabète.

C'est également l'opinion de HOLLEY qui souligne que 75 % des hypertendus artériels âgés de plus de 50 ans ont des lésions de l'artère rénale contre 50 % dans un groupe témoin.

On a vu précédemment que le rôle de l'hyperaldostéronisme primaire avait été envisagé.

On peut noter que le Professeur MILLIEZ n'a jamais pu porter le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire.

En effet, depuis les travaux de Conn, on pouvait penser que, dans une série de 55 diabétiques présentant une hypertension artérielle, on en trouvait un certain nombre. De fait, 21 malades ont eu un dosage de l'activité rénine périphérique. Aucun n'a eu le taux abaissé ou nul regardé comme caractéristique du syndrome ; et chez 10 malades présentant des éléments biologiques évocateurs, les explorations plus poussées n'ont pu affermir le diagnostic.

En effet, suivant CONN, 54 % des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ont une courbe d'hyperglycémie provoquée de type para- ou diabétique ; ce qui lui fait dire que peut-être 15 % des hypertensions essentielles ne seraient que des hyperaldostéronismes primaires.

La série du Professeur MILLIEZ ne confirme pas cette hypothèse que SLATON et SHAPIRO soutiennent.

Le trouble de la glycorégulation serait dû à l'hypokaliémie entraînée par l'aldostérone et non à l'effet des glycocorticoïdes.

D'autres y ajoutent même une origine thérapeutique.

La déplétion potassique entraîne un défaut de

production de l'insuline endogène par action directe au niveau des cellules de Langerhans. Selon CONN, la simple administration de potassium entraîne la disparition de l'hyperglycémie ; l'adénome surrénalien serait alors à l'origine et du diabète et de l'hypertension artérielle.

Il faut avouer que, dans la série du Professeur MILLIEZ, rien ne vient confirmer cette hypothèse séduisante et que, dans la littérature que nous avons pu consulter, rien ne vient l'étayer.

CONCLUSION

L'étude statistique montre qu'il y a une grande fréquence du diabète chez les hypertendus artériels par rapport à la fréquence de la maladie dans une population générale.

Il est certain qu'il existe une relation entre les deux affections. Quelle est sa nature ? Elle répond vraisemblablement à plusieurs modalités.

En premier lieu, ces deux maladies favorisent l'athérosclérose, qui elle-même favorise l'hypertension artérielle ; il est possible qu'elle favorise également le diabète. Nous avons vu que plusieurs auteurs la considèrent comme la liaison unique entre les deux maladies.

Nous avons vu le rôle de certains complexes hormonaux, ainsi que celui du système rénine-angiotensine.

En fait, tous ces problèmes sont loin d'être résolus et la physio-pathologie ne sera éclaircie véritablement que par des études systématiques, qui n'en sont actuellement qu'au point de départ.

RESULTATS D'UNE ETUDE SYSTEMATIQUE

DE 96 MALADES HYPERTENDUS CHEZ LESQUELS ONT ÉTÉ FAITS :

- HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE,
- TEST DE CONN.

Dans une nouvelle étude menée par le Professeur MILLIEZ et le Professeur TCHERDAKOFF, portant sur 96 malades, on aboutit à un certain nombre de constatations. Malheureusement, malgré une patiente recherche dans une littérature très abondante, nous n'avons pu trouver de travaux permettant une comparaison. En effet, nulle part nous n'avons trouvé d'études menées suivant les mêmes critères, puisque dans celle-ci ont été pratiqués systématiquement tests de Conn et hyperglycémies provoquées. Les quelques références que nous avons pu trouver n'ont pas été envisagées, car leurs définitions du diabète ou de l'hypertension artérielle sont par trop imprécises.

En fonction de la publication de BRANDT, on peut estimer, dans une population générale non sélectionnée, la population diabétique à 1.52 %, comme nous l'avons dit ailleurs. Dans le travail du Professeur MILLIEZ, c'est cette base qui a été prise.

Avec le Professeur TCHERDAKOFF, il a trouvé, dans une population sélectionnée d'hypertendus, une proportion de 27,08 % de diabétiques, ce qui représente 26 diabétiques hypertendus pour 70 personnes n'étant pas atteintes de cette affection.

Statistiquement, le p est inférieur à 0,000001.

Il est net que cette proportion est supérieure à celles trouvées jusqu'à présent, ou égale aux plus élevées répertoriées et que nous avons discutées.

Les différents paramètres habituels ont été également étudiés. Ainsi de 1°

A) - ÂGE.

Dans une population d'ensemble et dans une de diabétiques, on obtient le tableau suivant :

Ans	Diabétiques	Non diabétiques	T
≤ 40	7 (27 %)	29 (41 %)	36
> 40	19 (73 %)	41 (58 %)	60
T	26	70	96

La proportion n'est pas significative, car la moyenne d'âge des diabétiques est de 45,6 ans et celle des non diabétiques de 41,843 ans.

Pour ce qui est des hypertension artérielles essentielles ou dites telles, on peut faire le tableau suivant :

Ans	Diabétiques	Non diabétiques	T
≤ 40	3 (23 %)	21 (42 %)	24
> 40	10 (77 %)	29 (58 %)	39
	13	50	63

La moyenne, ici aussi, n'est pas significative, car :

- pour les diabétiques, elle est de 46,08 ans,
- pour les non diabétiques, de 42,32 ans.

En comparant ces deux tableaux, on se rend aisément compte que les différences ne sont pas significatives, et qu'au point de vue de l'âge il n'y a pas de rapport direct entre l'hypertension et le diabète.

B)- INDICE DE POIDS.

Cet indice, dont on sait l'importance tant dans l'hypertension artérielle que dans le diabète, a également été étudié.

Pour une population d'ensemble, le Professeur TCHERDAKOFF a pu tracer le tableau suivant :

Indice de poids	Diabétiques	Non diabétiques	T
$\leq N$	16 (61,6 %)	42 (60,9 %)	58
$> N$	10 (38,4 %)	27 (39,1 %)	37
T	26	69	95

Du point de vue statistique, cette proportion n'est pas significative, car :

- la moyenne diabétique se fixe à : 7,654
- la moyenne non diabétique à ... : 9,32

ce qui est à mettre en rapport avec le tableau suivant, qui a trait à l'hypertension artérielle essentielle.

Indice de poids	Diabétiques	Non diabétiques	T
$< N$	8 (61,5 %)	28 (57 %)	36
$> N$	5 (38,5 %)	21 (43 %)	26
T	13	49	62

Ce tableau montré que :

- la moyenne diabétique est de 8,154,
- la moyenne non diabétique .. 9,122.

Cette moyenne est encore non significative, car on trouve :

	I	II
Diabétiques	7,654	8,154
Non diabétiques	9,32	9,122

Là encore, l'écart type est trop insuffisant pour dire que le facteur poids intervient de façon évidente.

GRAVITÉ DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La gravité de l'HTA est en rapport avec le niveau des chiffres tensionnels retrouvés de façon permanente.

Dans la population d'ensemble sur laquelle porte l'étude du Professeur MILLIEZ, on obtient les

résultats suivants, consignés dans ce tableau.

HTA	Diabétiques	Non diabétiques	T
Bénigne	10 (38 %)	45 (64,3 %)	55
Sévère	16 (61,6 %)	25 (35,7 %)	41
T	26	70	96

On se rend compte que, dans cette population de 96 malades, l'hypertension artérielle sévère est de 61,6 % chez les diabétiques contre 35,7 % chez les non diabétiques.

La proportion est donc significative, dans ce cas, à 2,5 %.

Dans le groupe des hypertensions essentielles, on obtient le tableau suivant :

HTA	Diabétiques	Non diabétiques	T
Bénigne	6 (46,1 %)	32 (64 %)	38
Sévère	7 (53,9 %)	18 (36 %)	25
T	13	50	63

Dans ce cas, on voit donc que les sous-groupes ne donnent pas une proportion significative. Dans le cas de la population d'ensemble, il existe 61,6 % d'hypertensions sévères contre seulement 53,9 % dans la population d'hypertendus essentiels.

Il semble donc qu'il y ait une relation modérée dans notre ensemble entre la gravité de l'HTA et l'existence du diabète.

Un autre paramètre demande à être étudié, c'est celui de l'ancienneté de l'installation du diabète.

ANCIENNETE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

On aurait pu penser qu'il y avait une corrélation entre la date d'apparition de l'HTA et celle du diabète.

En fait, dans la population d'ensemble, le Professeur TCHERDAKOFF trouve :

	Diabétiques	Non diabétiques	T
≤ 1 an	7 (27 %)	20 (28,6 %)	27
> 1 an	19 (73 %)	50 (71,4 %)	69
T	26	70	96

Comme on le voit, la proportion n'est pas significative. Il n'existe pratiquement aucune différence entre les deux sous-groupes de l'ensemble et l'écart-type est pratiquement le même.

En référence, nous citerons les proportions d'une population d'hypertensions essentielles.

	Diabétiques	Non diabétiques	T
≤ 1 an	3 (23 %)	12 (24 %)	15
> 1 an	10 (77 %)	38 (76 %)	48
T	13	50	63

On voit que, dans ce groupe, de même, la proportion n'est pas significative.

Qui plus est, elle est quasiment identique à celle que l'on trouve dans la population d'ensemble étudiée.

De ce paragraphe, il ressort donc qu'il n'y a pas de relation patente entre la date d'apparition de l'hypertension et celle du diabète.

En fait, seule la gravité de l'HTA apparaît comme facteur significatif dans l'apparition du diabète, l'ancienneté n'y entrant pour aucune part.

ETIOLOGIES

Le tableau suivant, mieux que tout autre, montrera quelles étiologies ont été retenues pour l'origine des hypertensions artérielles chez les diabétiques.

La série diabétique a été analysée en rapport avec une série non diabétique, pour permettre de mieux apprécier la fréquence relative de chaque affection en fonction du groupe.

Diabète	Etiologie	Non diabète
13	← ——— essentielles ——— →	50
1	← ——— Atrophies rénales ——— →	3
1	← ——— Glomérulopathies ——— →	3
0	← ——— Reflux vésico-urétéral ——— →	1
1	← ——— Pyélonéphrites ——— →	2
2	← ——— Phéochromocytomes ——— →	0
4	← ——— Sténoses de l'A.R. ——— →	4
0	← ——— Anévrysmes ——— →	1
0	← ——— Lithiases ——— →	1
0	← ——— Goutte ——— →	1
0	← ——— Syndrome de Conn ——— →	0
4	← ——— Incomplets ——— →	4

Ce tableau appelle quelques commentaires.

D'une part, le groupe d'hypertensions artérielles essentielles est nettement plus élevé dans le groupe non diabétique que dans le groupe diabétique. Mais, étant donné le caractère de ce type d'hypertension, il est bien difficile d'en tirer une conclusion. Nous nous bornerons à enregistrer ce cas.

D'autre part, on ne peut dire que l'on puisse tirer de caractères significatifs de la comparaison de ces deux séries.

On note surtout le peu d'importance relative de la néphropathie, alors que, ainsi que nous l'avons écrit précédemment dans ce travail, cette notion est tout à fait classique. La proportion de pyélonéphrites et de glomérulopathies est strictement superposable dans les deux séries.

Il n'y a de vraiment significatif que l'existence des phéochromocytomes dans la seule série diabétique. Dans un travail antérieur, qui nous a servi de référence tout au long de cette étude, le Professeur MILLIEZ et le Professeur TCHERDAKOFF avaient déjà insisté sur ce point.

On remarque également que la proportion de sténoses de l'artère rénale est nettement plus importante dans le groupe diabétique.

FONCTIONS RENALES

Les fonctions rénales ont été testées dans la population d'ensemble. Elles sont résumées dans ce tableau d'ensemble que nous a communiqué le Professeur TCHERDAKOFF.

	Diabétiques	Non diabétiques	T
Normales	16 (61,6 %)	55 (78,6 %)	71
Perturbées	10 (38,4 %)	15 (21,4 %)	25
T	26	70	96

Cette statistique n'est pas significative à 5 %. Par contre, elle l'est à 10 %.

Dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle, on a le tableau suivant :

	Diabétiques	Non diabétiques	T
Normales	8 (61,5 %)	42 (84 %)	50
Perturbées	5 (38,5 %)	8 (16 %)	13
T	13	50	63

La proportion est significative à 8 % dans ce cas.

On se rend compte que, dans la série diabétique du groupe I et du groupe II, les proportions sont pratiquement les mêmes.

	I	II
Normales	61,6 %	61,5 %
Perturbées	38,4 %	38,5 %

Il est net que, chez les diabétiques hypertendus, les fonctions rénales sont plus atteintes que chez les non diabétiques. En effet, chez ceux-ci les fonctions sont considérablement moins atteintes, et ce dans les deux groupes.

En raison des publications de Conn, et comme suite à une étude déjà menée dans le service, il a été pratiqué des tests de Conn et des hyperglycémies provoquées.

TEST de CONN

A)- Par rapport à l'âge et au poids.

Voici quels sont les résultats en fonction de ces deux facteurs.

	CONN -	CONN + HGP -	CONN + HGP +	Ensemble CONN +
Moyenne âge	39,7 ans	43,7 ans	45,7 ans	43,1 ans
Moyenne poids	+ 10,4%	+ 8,3%	+ 7,65%	+ 8,07%

On voit ainsi que c'est à la moyenne d'âge de 45,7 ans que l'on a la coïncidence des tests de Conn positifs et des courbes d'hyperglycémie provoquée diabétiques.

Pour l'ensemble des tests de Conn positifs pratiqués dans l'échantillonnage de 96 hypertendus artériels, on trouve une moyenne d'âge de 43,1 ans avec une moyenne de poids supérieure de 8,07 % à la normale.

B)- Par rapport aux fonctions rénales.

Voici le tableau que l'on obtient :

Fonctions rénales	CONN -	CONN + HGP -	CONN + HGP +	Ensemble CONN +
Normales	28 (87,5%)	27 (71 %)	16 (61,5%)	43 (66,5%)
Perturbées	4 (12,5%)	11 (29 %)	10 (38,5%)	21 (33,5%)
T	32	38	26	64

Le test de Conn n'a été trouvé négatif que chez 32 des 96 malades de l'ensemble.

Il est remarquable de constater que, dans 38,5 % des cas, on a trouvé simultanément un test de Conn positif et une hyperglycémie provoquée diabétique.

C'est là une proportion considérable que, malheureusement, nous ne pouvons que livrer ainsi. En effet, il ne nous a pas été possible de retrouver dans la littérature de statistiques que nous puissions comparer à celle-ci.

CONCLUSIONS

En conclusion de cette étude menée de façon systématique, on peut noter que, dans l'hypertension artérielle, sans signes cliniques évoquant un diabète, on trouve une proportion très importante de troubles de la glycorégulation. Nous avons ici la surprise de découvrir que 38,5 % des sujets à fonctions rénales perturbées présentaient à la fois une hyperglycémie provoquée de type diabétique et un test de Conn positif.

Il ne peut s'agir là d'une coïncidence.

Mais, comme nous l'avons déjà exposé, le mécanisme physio-pathologique reliant les deux maladies reste toujours hypothétique.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

P. MILLIEZ

Le Président
de la thèse,

P. MILLIEZ

B I B L I O G R A P H I E

De la masse très importante de la littérature, sur laquelle nous avons consulté environ 1.200 titres, nous tirons cette bibliographie qui comprend les articles nous apparaissant comme les plus importants.

On trouvera, à la suite de laplupart des titres que nous mentionnons, une bibliographie, souvent volumineuse, qui permettra une approche plus fouillée du problème que nous avons exposé.

o o

BARROW - Renal papillary necrosis.- Journal of Urology, 1967, 97, 203-208.

BIGLIERI, SLATON, KRONFIELD, SCHAMBELAN - Diagnosis of an aldosterone producing adenoma in primary aldosteronism.- J.A.M.A., 1967, 201, 7 : 510-514.

BLOCH - Hypertension, bilateral renal stenosis adrenocortical adenomas and normal serum electrolyte levels.- J.A.M.A., 1967, 622-24.

BRANDT, NORDEN, SCHERSTEN, TRYDING - A diabetes detection campaign in Southern Sweden. Results of 69.000 examinations.- Acta Med. Scand. 1964, 176, 555.

BRECKENRIDGE, WELBORN, DOLLERY, FRASER - Glucose tolerance in hypertensive patients on long term

diuretic therapy.- Lancet, 1967, 1, 74-81 : 61-64.

BUFFIN - HTA par lésion de l'artère rénale.- Presse Médicale, 72, n° 53, Déc. 1964, p. 3195.

CANIVET - Dépistage et traitement préventif des affections vasculaires au cours du diabète.- Rev. Prat. 1959, IX, 28, 3003-9.

CARLETTY, ENGBRING - Azotemia and glucose intolerance. - Ann. Int. Med. 1967, 66, 1097-1108.

BARROW - Renal papillary necrosis.- Journal of Urology, 1967, 97, 203-208.

BIGLIERI, SLATON, KRONFIELD, SCHAMBELAN - Diagnosis of an aldosterone producing adenoma in primary aldosteronism.- J.A.M.A., 1967, 201, 7 : 510-514.

BLOCH - Hypertension, bilateral renal stenosis, adrenocortical adenomas and normal serum electrolyte levels.- J.A.M.A., 1967, 622-24.

BRANDT, NORDEN, SCHERSTEN, TRYDING - A diabetes detection campaign in Southern Sweden. Results of 69.000 examinations.- Acta Med. Scand. 1964, 176, 555.

BRECKENRIDGE, WELBORN, DOLCERY, FRASER - Glucose tolerance in hypertensive patients on long term diuretic therapy.- Lancet, 1967, 1, 7481 : 61-64.

CERASI, LUFT - What is unherited, what is added. Hypothesis for the pathogenesis of diabetes mellitus.- Diabetes, 1967, 16 : 615, 27.

CIBA, SZOPINSKA-CIBA, - Czestose wystepownia w krzycyw chorobie nadris nieno wej.- Pol. Tyg. Lek. 1965, 20, 1284.

- COHEN-STEARNS - Studies on Rauwolfia alkaloids in diabetic hypertensive patients.- Ann. Int. Med. 1959, 51 : 238-247.
- CONN - The Banting Memorial lecture 1958. The pre-diabetic state in man. Definition, interpretation and implications.- Diabetes, 1958, 7, 347.
- CONN - Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.- New-England Journ. of Medicine, 1965, 273, 1135.
- CORMIER - Manifestations vasculaires périphériques au cours du diabète sucré.- Coeur et Méd. Int., V, Oct. 1966, 4.
- CRAGO, ECKHOLDT, WISWELL - Pheochromocytoma. Treatment with α - and β -adrenergic blocking.- J.A.M.A., 1967, 202, 9 : 870, 74.
- CREMER - Glucagon et phéochromocytomes.- Mayo Clinic. Proceed. 1968, 43, 161-176.
- DEROT - HTA. Diabète.- Flammarion, 250-251.
- DIETERLE, FEHLIN, STRODER - Asymptomatischer diabetes mellitus bei normal gewichtigen hypertenikern.- Deut. Med. Wochsch. 1967, 52, 92 : 2376-81.
- DITZEL, BANG, THORSEN - Low plasma creatinine in diabetic subjects free from renal disease.- Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1967, 46 : 1756, 67.
- DJURIC, TUFEGDZIC, LJALJEVIC, STOJENOVIC - L'HTA au cours du diabète.- Conc. Médic. 1962, 84, 33/34, 4511-17.
- DONNET - Adrénaline et noradrénaline. 1968. Lab. Hoechst.
- DRAZIN - Glucose tolerance in hypertension and obesity.- Diabetes, 1953, 2, 433.

- DURAND, HATT - Les altérations vasculaires dermo-hypodermiques des hypertendus.- Patho. et Bio. 1967, 15, 573-586.
- FERRABOUC - L'HTA des diabétiques.- Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1967, 411-415.
- FISCHBERG - p. 811, in Hypertension and nephritis, 5e édition. Philadelphie, Lea and Fibiger, 1954.
- FREEDMAN, MOULTON, SPENCER - Hypertension and diabetes mellitus.- Quart. Jour. of Med. 1958, 27, 293.
- FRETHEM - Relation of fasting blood glucose, level to oral glucose tolerance curve.- Proceed. of the Mayo Clin., 1963, 38, 110.
- FULLER, SPITTELL, MAC CONAHEY, SCHIRGER - Myxedema and hypertension.- Postgrad. Med. J. 1966, 40, 4 : 425-28.
- GUEDON, CHAPMAN, LEGRAIN - Hyperaldostéronismes primaires et secondaires.- Rev. du Prat. 1966, XVI, 31, 4183, 4194.
- GUEDON - Formes étio-pathogéniques de l'hypertension artérielle. XIX, 2, 1969, 189-200.
- HAMILTON, PICKERING, ROBERTS, SOURY - The aetiology of essential hypertension. The arterial pressure in the general population.- Clinical Science, 1954, 13, 11.
- HIRATA, HORINO-ITO, YAMAUSHI, MAKINO, ISHIMOTO, SATO, HOSOSAKO - A diabetes detection study in Kyushu, Japan. The relation of diabetes to hypertension.- Diabetes, 1962, 11, 44.
- IRELAND, PATNAIK, DUNCAN - Glomerular ultrastructure in secondary diabetics and normal subjects.- Diabetes, 1967, 16 : 628-35.

- ISTRE - Le fond d'oeil dans l'hypertension artérielle et le diabète.- Conf. d'Act. Méd. 1967, 167-182.
- JUSTIN-BESANCON, PEQUIGNOT, ETIENNE, CREMER - Test de tolérance au glucose et troubles glyco-régulateurs chez les artériels.- Sem. des Hôp. Paris, 1960, 36, 2356.
- KEEN, THACK - The blood pressure in diabetes mellitus.- Brit. Diab. Ass. Diabetologs. 4, 3, 68, 176.
- KEEN, ROSE, PYKE - Blood sugar and arterial disease.- Lancet, 11, 1965, 505-508.
- KINGSBURY - The relation between glucose tolerance and atherosclerotic disease.- Lancet, 1966, 2, 1379.
- KOBAYASHI - Frequence of diabetes in Japan and therapy of diabetes in early stages.- Med. Japan, 1959, 1, 641.
- LACHIEZE, REY - Complications du diabète sucré.- Cahiers Méd. Lyon. 1968, 44, 17, 1811-1831.
- LAGRUE, BARIETY, HALPERN, MILLIEZ - Le complément sérique dans les néphropathies.- Journ. Uro. et Néphro. 72, 12, 909.
- LAGRUE, BARIETY, FRITEL, SAMARCOQ, MILLIEZ - Divers aspects ultra-structuraux des glomérulopathies dites extra-membraneuses.- Journées Uro. et Néphro., 74, 12, 1002.
- LAGRUE, RYCKEWAERT - L'uricémie au cours des hypertension artérielles.- Coeur et Méd. Int. VII, Oct. 1968, 4.
- LEDERER - Action favorable du Serpasil chez les diabétiques hypertendus.- Le Diabète, 1, 1956, 90-92.
- LENDRUM - The hypertensive diabetic kidney as a model

of the so-called collagen diseases.- Canad. Med. Ass. Journ. 1963, 88, 442-452.

LEPRAT - Hypertension artérielle et cortico-surrénale.- Coeur et Méd. Int. V, Janv. 1966, 1.

LOUBATIERES - Effet des amines catéchiques sur le chien partiellement dépancréaté.- Diabetologia, 1965, 1 : 13-20.

MACHO, SAFFRAN - Metabolism of fatty acids in the rat adrenal gland.- Endocrinology, 1967, 81 : 179-85.

MARBLE - Angiopathy in diabetes : an unsolved problem.- Diabetes, 1967, 16 : 825-38.

MEYER, BIRON - Physiologie et biochimie de l'hypertension artérielle d'origine rénale : données récentes.- Rev. du Prat., XIV, 1964, 2335-43.

MEYER, MILLIEZ - Pathogénie de l'hypertension artérielle humaine.- Rev. du Prat., XIX, 2, 1969, 137-146.

MICHEL, VALOIS - Intérêt de l'UIV dans le diagnostic des HTA par sténose de l'artère rénale.- Jour. Uro. et Néphro. 72, 7/8.

MINTZ, FINSTER, STEPT - Effect of Angiotensin II on immunoreactive insulin.- Jour. of Clin. Endocr. 1967, 27, 671.

MIROUZE, MARY - L'angiopathie diabétique.- Rev. du Prat. XVIII, 1968, 26 : 3735, 46.

MIROUZE, BERNARD - Etude analytique de l'hyperglycémie provoquée orale et veineuse par la méthode de l'enregistrement glycémique continu.- Sem. Hôp. de Paris, 1967, 43 : 2647, 56.

MUNRO, EATON, GLEN - Survey of a scotish diabetic clinic. A study of the etiology of diabetes

- mellitus.- J. Clin. Endocr. 1949, 9, 48.
- NYE - Glucose tolerance in hypertensive patients.-
Brit. Med. Journ. 1964, 2, 727-730.
- O'HARE - Glucose tolerance in chronic vascular hyper-
tension.- Amer. J. Med. 1920, 160, 366.
- PELL, D'ALONSO - Diabetes mellitus in an employed
population.- J.A.M.A., 1960, 172, 1000.
- PELL, D'ALONSO - Some aspects of hypertension in
diabetes mellitus.- J.A.M.A. 1967, 202, 1,
10-16.
- PEQUIGNOT, TRAVERSE, DEUIL, ETIENNE, CREMER, PIERROT-
DESSEILIGNY - Test de tolérance au glucose et
troubles glycorégulateurs chez le vieillard.-
Patho. et Bio. 1961, 9, 281.
- POPOVICI - Catecolaminale si patologia cardiovascu-
lara.- St. Cerc. Endocrinol. 17, 4 : 319.
- RAMBERT, THERVET, NALLET, COULBOIS, DUCLOS - Diabète
sucré révélateur de l'association phéochromo-
cytome et hypercorticisme surrénalien.- Ann.
Endocr. 1967, 28, 668-77.
- RAMOS, ROOT - Néphropathie diabétique.- Diabète,
1968, 1, 21-26.
- RENOUX - L'oeil du diabétique.- Presse Médicale,
1967, 75, 1743-44.
- ROGER-DEBRY - Artériopathie diabétique hyperpulsatile.
- Diabète, 1969, 17, 1, 25-28.
- ROMANI, BOUTIER, BERNHEIM, LOO, REYES, ALBEAUX-FERNET-
Obésité et maladie diabétique.- Sem. Hôp. de
Paris, 1968, 44, 275-86.
- ROMANI, COMET - Obésité et prédiabète.- Diabète,
1966, 14, 7, 263-277.

- SERINGE, PLAINFOSSE, DEBRUN, ALLANEAU, BELAISCH, HINGLAIS, BERRY, WATCHI - Phéochromocytome bilatéral et sténose unilatérale de l'artère rénale.- Sem. Hôp. de Paris, 1968, 44, 11 : 714-727, 194-207.
- SANERKIN, PATH - Chronic phenacetin nephropathy (with particular reference to the relationship between renal papillary necrosis and chronic interstitial nephritis.- Brit. Jour. of Uro. 1966, 38, 4, 361-70.
- SALVETTI, CELLA, ROMANELLI - Il test allo spironolattone cella diagnosi di iperaldosteronismo primario e secondario ad ischemia renale.- Folio. Endocr. 1967, 20, 3 : 276-82.
- SHAPIRO, MOUTSOS, KRIFCHER - Patterns of presson response to noxious stimuli in normal, hypertensive and diabetic subjects.- J. Clin. Investig. 1963, 42, 12 , 1890, 98.
- SHAPIRO, PEREZ-STABLE, MOUTSOS - Coexistence of renal arterial hypertension and diabetes mellitus.- J.A.M.A., 1965, 192, 813.
- SHAPIRA - Cours de Chimie pathologique 1965-66.- AGEMP.
- SHIOTA, IGUCHI - Statistical studies on hypertension and diabetes mellitus.- Jap. Circul. J., 1955, 19-34.
- STERN - Rhéogramme des artères périphériques dans le diabète.- Diabète, 1968, 16, 4, 269-74.
- STEWART, SCHACHT, BISHOP, CONWAY - Differential functions studies in renal hypertension.- Journ. of Uro. 94, 1, 1965, 7.
- TCHERDAKOFF, MILLIEZ - Le diabète au cours de l'hypertension artérielle.- Entretiens de Bichat, 1968, 123, 28.

- TCHERDAKOFF, MILLIEZ - Troubles de la glycorégulation chez les hypertendus.- Acq. Méd. Réc. 1968, 69, 84.
- TCHERDAKOFF, SAMARCQ, ALEXANDRE, IDATTE, MILLIEZ - Hypertension artérielle par phéochromocytome. A propos de 20 cas.- Sem. Hôp. de Paris, 1967, 43, 31 : 2011, 41.
- TCHERDAKOFF - L'hypertension artérielle permanente.
- TIBBLIN - High blood pressure in men aged 50. A population study of men born in 1913.- Acta Med. Scand. 1967 - Suppl. 470, 65-66.
- TOBIN, CICH, SEVERSEIKE - Abnormal permeability of glomerular capillaries in hypertension and diabetes.- J. of Clin. Investig. 1958, 38, 6, 1048.
- WAJCNER, TCHOBROUTSKY, ROUSSELIE, CORMIER - Etude des artérioles du rein et de la peau chez 38 diabétiques et 66 non diabétiques.- Presse Médicale, 1967, 75 : 2091-94.
- WALL, WAHLEN - Criteria for screening HTA and renal artery occlusion.- J.A.M.A., 1965, 192, 13, 1125 sqq.-
- YASUI - A few experimental studies on the relation between diabetes and hypertension.- Folia Endoc. Jap. 1960, 36, 8, 1325, 49.

